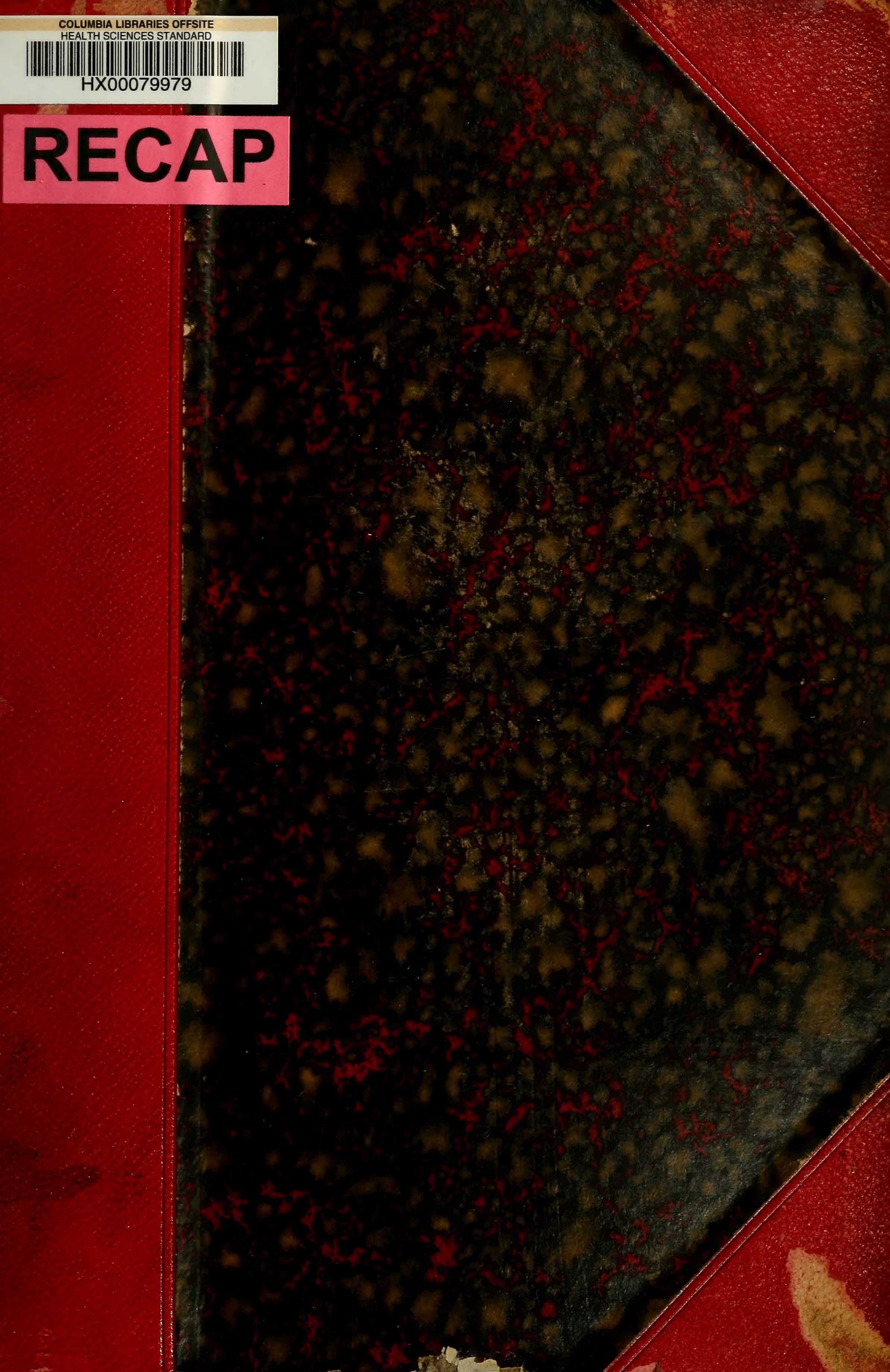
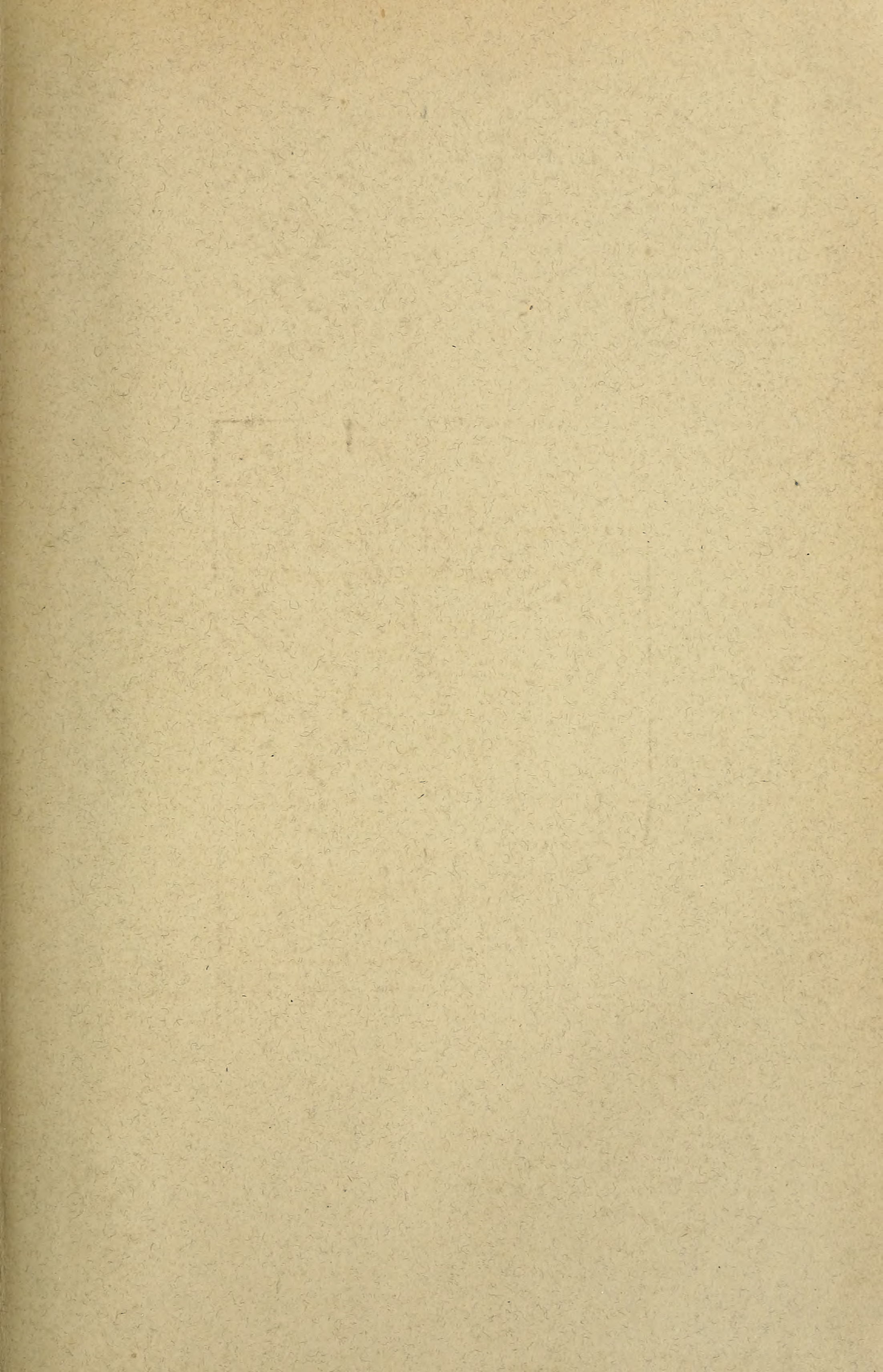
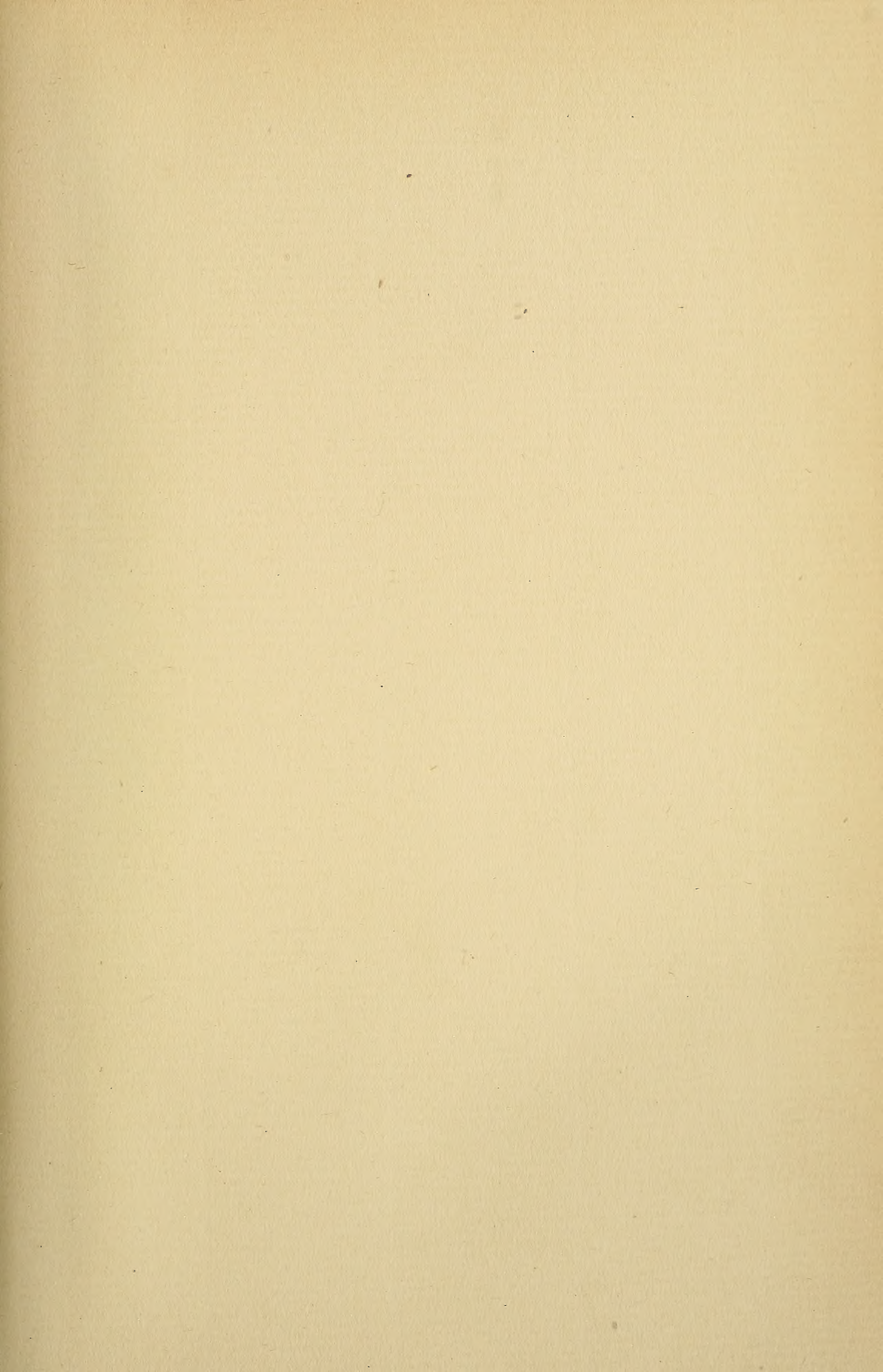

COLUMBIA LIBRARIES OFFSITE
HEALTH SCIENCES STANDARD
HX00079979
RECAP







SPECIELLE
PATHOLOGIE UND THERAPIE

herausgegeben von

HOFRATH PROF. DR. HERMANN NOTHNAGEL

unter Mitwirkung von

Geh. San.-R. Dr. **E. Aufrecht** in Magdeburg, Prof. Dr. **V. Babes** in Bukarest, Prof. Dr. **A. Baginsky** in Berlin, Prof. Dr. **M. Bernhardt** in Berlin, Hofr. Prof. Dr. **O. Binswanger** in Jena, Doc. Dr. **F. Blumenthal** in Berlin, Hofr. Prof. Dr. **R. Chrobak** in Wien, Prof. Dr. **G. Cornet** in Berlin, Prof. Dr. **M. Couto** in Rio Janeiro, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **H. Curschmann** in Leipzig, Dr. **E. Eggebrecht** in Leipzig, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **P. Ehrlich** in Frankfurt a. M., Geh. Med.-R. Prof. Dr. **C. A. Ewald** in Berlin, Dr. **E. Flatau** in Warschau, Prof. Dr. **L. v. Frankl-Hochwart** in Wien, Doc. Dr. **S. Freud** in Wien, Reg.-R. Prof. Dr. **A. v. Frisch** in Wien, Med.-R. Prof. Dr. **P. Fürbringer** in Berlin, Doc. Dr. **D. Gerhardt** in Strassburg, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **K. Gerhardt** in Berlin, Prof. Dr. **Goldscheider** in Berlin, Doc. Dr. **K. Hirsch** in Leipzig, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **E. Hitzig** in Halle a. d. S., Geh. Med.-R. Prof. Dr. **F. A. Hoffmann** in Leipzig, Prof. Dr. **A. Högyes** in Budapest, Prof. Dr. **G. Hoppe-Seyler** in Kiel, Prof. Dr. **R. v. Jaksch** in Prag, Prof. Dr. **A. Jarisch** in Graz, Prof. Dr. **H. Immermann** in Basel (†), Prof. Dr. **Th. v. Jürgensen** in Tübingen, Dr. **Kartulis** in Alexandrien, Prof. Dr. **Th. Kocher** in Bern, Prof. Dr. **F. v. Korányi** in Budapest, Hofr. Prof. Dr. **R. v. Krafft-Ebing** in Wien, Prof. Dr. **F. Kraus** in Graz, Prof. Dr. **L. Krehl** in Greifswald, Doc. Dr. **A. Lazarus** in Charlottenburg, Geh. San.-R. Prof. Dr. **O. Leichtenstern** in Köln (†), Prof. Dr. **H. Lenhartz** in Hamburg, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **E. v. Leyden** in Berlin, Prof. Dr. **K. v. Liebermeister** in Tübingen, Prof. Dr. **M. Litten** in Berlin, Doc. Dr. **H. Lorenz** in Wien, Doc. Dr. **J. Mannaberg** in Wien, Prof. Dr. **O. Minkowski** in Köln, Dr. **P. J. Möbius** in Leipzig, Prof. Dr. **C. v. Monakow** in Zürich, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **F. Mosler** in Greifswald, Doc. Dr. **H. F. Müller** in Wien (†), Prof. Dr. **B. Naunyn** in Strassburg, Hofr. Prof. Dr. **I. Neumann** in Wien, Hofr. Prof. Dr. **E. Neusser** in Wien, Prof. Dr. **K. v. Noorden** in Frankfurt a. M., Hofr. Prof. Dr. **H. Nothnagel** in Wien, Prof. Dr. **H. Oppenheim** in Berlin, Reg.-R. Prof. Dr. **L. Oser** in Wien, Prof. Dr. **E. Peiper** in Greifswald, Dr. **F. Pinkus** in Berlin, Dr. **R. Pöch** in Wien, Hofr. Prof. Dr. **A. Přibram** in Prag, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **H. Quincke** in Kiel, Prof. Dr. **E. Remak** in Berlin, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **F. Riegel** in Giessen, Prof. Dr. **O. Rosenbach** in Berlin, Prof. Dr. **A. v. Rosthorn** in Graz, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **H. Schmidt-Rimpler** in Göttingen, Hofr. Prof. Dr. **L. v. Schrötter** in Wien, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **F. Schultze** in Bonn, Geh. Med.-R. Prof. Dr. **H. Senator** in Berlin, Prof. Dr. **V. Sion** in Jassy, Prof. **Azevedo Sodré** in Rio Janeiro, Doc. Dr. **M. Sternberg** in Wien, Prof. Dr. **G. Sticker** in Giessen, Prof. Dr. **K. Stoerk** in Wien (†), Prof. Dr. **H. Vierordt** in Tübingen, Prof. Dr. **O. Vierordt** in Heidelberg, Prof. Dr. **R. Wollenberg** in Hamburg, Doc. Dr. **O. Zuckerkandl** in Wien.

VIII. BAND.

DIE ANAEMIE.

I., II. ABTHEILUNG.

LEUKAEMIE. PSEUDOLEUKAEMIE. HAEMOGLOBINAEMIE.

VON GEH. MED.-R. PROF. Dr. **P. EHRLICH** in FRANKFURT A. M.,
PRIVATDOCENT Dr. **A. LAZARUS** IN CHARLOTTENBURG
UND Dr. **F. PINKUS** IN BERLIN.

DIE BLEICHSUCHT.

VON PROF. Dr. **K. v. NOORDEN** IN FRANKFURT A. M.

DIE KRANKHEITEN DER MILZ
UND DIE HAEMORRHAGISCHEN DIATHESEN.

VON PROF. Dr. **M. LITTEN** IN BERLIN.

WIEN 1901.

ALFRED HÖLDER

K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER

I., ROTHENTHURMSTRASSE 13.

DIE ANAEMIE.

I., II. ABTHEILUNG.

LEUKAEMIE.

PSEUDOLEUKAEMIE. HAEMOGLOBINAEMIE.

VON

GEH. MED.-R. PROF. DR. P. EHRLICH
IN FRANKFURT A. M.

PRIVATDOCENT DR. A. LAZARUS
IN CHARLOTTENBURG

UND

DR. F. PINKUS
IN BERLIN.

DIE BLEICHSUCHT.

VON

PROF. DR. K. v. NOORDEN
IN FRANKFURT A. M.

DIE KRANKHEITEN DER MILZ

UND

DIE HAEMORRHAGISCHEN DIATHESEN.

VON

PROF. DR. M. LITTEN
IN BERLIN.

WIEN, 1901.

ALFRED HÖLDER

K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER

I., ROTHENTHURMSTRASSE 13.

Druck von Adolf Holzhausen,
k. und k. Hof- und Universitäts-Buchdrucker in Wien.

DIE ANAEMIE.

I. ABTHEILUNG.

NORMALE UND PATHOLOGISCHE HISTOLOGIE DES BLUTES.

VON

GEH. MED.-R. PROF. DR. P. EHRLICH
IN BERLIN

UND

DR. A. LAZARUS
IN CHARLOTTENBURG.

MIT 3 ABBILDUNGEN UND 1 CURVE.

WIEN 1898.

ALFRED HÖLDER
K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER
I., ROTHENTHURMSTRASSE 15.

Druck von Adolf Holzhausen,
k. und k. Hof- und Universitäts-Buchdrucker in Wien.

Inhalt.

Einleitung. Begriffsbestimmung. Die klinischen Methoden der Blutuntersuchung.

Der Begriff „Anaemie“ hat im Gebrauch der praktischen Heilkunde nicht völlig denselben Inhalt als in der Abgrenzung, die die wissenschaftliche Forschung ihm gegeben hat. Die erstere sieht als das Charakteristische anaemischer Zustände einige auffallende äussere Symptome an: Blässe der Haut und eine im Vergleich zur Norm geringere Rötung der Schleimhäute der Augen, der Lippen, der Mundhöhle und des Rachens. Nach dem Vorhandensein dieser Erscheinungen wird nicht nur eine Anaemie angenommen, sondern aus ihrer grösseren und geringeren Stärke werden auch Schlüsse auf den Grad der Blutarmut gezogen.

Es ist von vornherein einleuchtend, dass eine Begriffsbestimmung, die auf einem so häufigen und elementaren Symptomencomplex sich aufbaut, manches nicht Zusammengehörige aneinanderreihen, vielleicht aber auch Dinge, die ihrem Wesen nach von ihr getroffen werden müssten, bei Seite lassen wird. In Wahrheit sind denn auch eine Reihe von Unklarheiten und Widersprüchen auf diesen Umstand zurückzuführen.

Die erste Aufgabe einer wissenschaftlichen Betrachtung der anaemischen Zustände ist daher, ihr Gebiet sorgfältiger abzustecken. Dazu werden die erwähnten äusseren Symptome wenig geeignet erscheinen, so sehr an der richtigen Stelle ihre praktische Bedeutung anzuerkennen sein wird.

Nach seiner Bildung bezieht sich das Wort **„Anaemie“** auf einen Blutgehalt, der geringer ist als der der Gesunden. Diese Abnormität kann eine „allgemeine“ sein und den ganzen Organismus betreffen oder als eine „locale“ auf einen umschriebenen Bezirk, ein einzelnes Organ sich beschränken. Die letztere Art, die localen Anaemien haben wir von vornherein aus unserer Betrachtung auszuschalten.

Es kann nun a priori der Blutgehalt eines Organismus in zweierlei Hinsicht geringer sein als der eines Gesunden: quantitativ und qualitativ. Es kann eine Verringerung der Blutmenge ohne Änderung der Blutzusammensetzung, eine „Oligaemie“, bestehen. Die Verringerung der Blutqualität kann ihrerseits wiederum völlig unabhängig von der Blutmenge sein und muss sich in erster Reihe in einer Verminderung

der physiologisch wichtigsten Bestandtheile des Blutes ausdrücken. Demnach unterscheiden wir als Haupttypen der Blutveränderungen: die Verminderung des Haemoglobingehaltes (Oligochromaemie) und die Verminderung der roten Blutkörperchen (Oligocythaemie).

Alle Zustände, in denen eine Verminderung des Haemoglobingehaltes nachzuweisen ist, sehen wir als anaemische an; in den weitaus meisten Fällen, wenn auch nicht constant, bestehen gleichzeitig, in geringerem oder höherem Masse, Oligaemie und Oligocythaemie.

Auf die Erkenntnis dieser Veränderungen richten sich mittelbar oder unmittelbar die wichtigsten Methoden der klinischen Haematologie.

Für **die Bestimmung der gesamten Blutmenge** steht bisher allerdings noch keine klinische brauchbare Methode zur Verfügung. Einen gewissen Anhaltspunkt finden wir in der Beobachtung der eingangs erwähnten Symptome der Röte oder Blässe von Haut und Schleimhäuten. Doch sind ja diese in hohem Masse auch von der Blutbeschaffenheit und nicht allein von dem Füllungszustand der peripherischen Gefässe abhängig. Will man daher letzteren als Massstab für die gesammte Blutmenge gebrauchen, so empfiehlt es sich, mit blossem Auge sichtbare, isolierte Gefässe, z. B. der Sclera, zu betrachten. Am zweckmässigsten ist es jedoch, ophthalmoskopisch die Weite der Gefässe am Augenhintergrund zu beobachten. Raehlmann hat gezeigt, dass in 60% von Fällen chronischer Anaemie, wo Haut und Schleimhäute sehr blass sind, Hyperaemie der Netzhaut besteht; ein Beweis, dass in solchen Fällen zwar blasses, aber keineswegs weniger Blut als normal in den Gefässen circuliert. Einen wichtigen Aufschluss giebt ferner, wenn auch nur bei erheblicher Verminderung der Blutmenge, die Beschaffenheit des Pulses, dessen besondere Kleinheit und Weichheit stets bei starker Oligaemie gefunden wird.

Ein weiteres Kriterium für die Blutmenge giebt, mit gewissen Einschränkungen, die besonders von der Gerinnungsfähigkeit des Blutes abhängen, das Bluten frischer Stichwunden. Wer häufig Blutuntersuchungen bei Anaemischen gemacht hat, hat erfahren, dass in dieser Beziehung ganz ausserordentliche Schwankungen vorkommen: in einzelnen Fällen gelingt es auf die gewöhnliche Weise kaum, einen Tropfen Blut zu gewinnen, während in anderen das Blut reichlich entströmt. Man wird nicht fehlgehen, in dem ersten Fall eine absolute Verminderung der Blutmenge anzunehmen. Immer aber liefert der Füllungszustand der peripherischen Gefässe nur Kennzeichen von relativem Wert, da ja der Blutgehalt der inneren Organe ein ganz anderer sein kann.

Die Aufgabe, die Blutmenge eines Körpers genau, wenn möglich zahlenmässig, zu bestimmen, ist stets als eine dringende anerkannt worden; ihre Lösung würde einen ganz wesentlichen Fortschritt der Blutlehre bedeuten. Von den für die Klinik in Betracht kommenden Me-

thoden, die hierfür bisher vorgeschlagen worden sind, rührt die eine von Tarchanoff her. Tarchanoff schlägt vor, durch Bestimmung des Wasserverlustes bei energischen Schwitzcuren und vergleichenden Zählungen der roten Blutkörperchen vor und nach dem Schwitzen ein Urteil über die Blutmenge herzustellen. Abgesehen von mannigfachen theoretischen Bedenken, ist diese Methode viel zu umständlich, als dass sie praktisch angewandt werden kann.

Quincke hat bei Gelegenheit therapeutischer Bluttransfusionen durch Rechnung die Blutmenge zu ermitteln gesucht. Aus der Zahl der roten Blutkörperchen des Blutempfängers vor und nach der Bluttransfusion, der Menge des eingespritzten Blutes und der Zahl der roten Blutkörperchen in diesem könne man mittels einer einfachen mathematischen Formel die Blutmenge des Blutempfängers bestimmen. Auch diese Methode ist nur in besonderen Fällen praktisch durchführbar und unterliegt mancherlei theoretischen Einwänden. Zuerst ist sie ja natürlich abhängig von dem relativen Gehalt des Blutes an roten Blutkörperchen, insofern als z. B. die Transfusion von normalem Blut in normales gar keine Veränderung in der Zahl hervorbringen würde. Schon dieser Hinweis zeigt, dass theoretisch dies Verfahren nur in einigen besonderen Fällen verwendbar ist. Es ist zwar bewiesen, dass bei einem Individuum mit sehr geringer Blutkörperchenzahl, dem normales Blut injiciert wird, eine Vermehrung der roten Blutkörperchen im mm^3 zu stande kommt; aber es ist doch sehr gewagt, daraus das Volumen des praeexistierenden Blutes bestimmen zu wollen, da zweifellos dem Akt der Transfusion unmittelbar ausgleichende Flüssigkeitsströmungen und Änderungen in der Blutverteilung folgen.

Viel aussichtsreicher dürfte es sein, in die Blutbahn direct chemische gelöste Körper einzuführen, die zunächst im Serum verbleiben und nicht so leicht die Gefässbahn verlassen („serotrope Stoffe"). Besonders kämen hier die Antikörper in Betracht, von denen ja insbesondere durch die Untersuchungen Behring's bekannt ist, dass sie längere Zeit im Serum zurückgehalten werden. Es ist nun verhältnismässig einfach, den Grad der Verdünnung zu ermitteln, den ein solcher Körper in der Blutbahn erfährt. Man spritzt z. B. in die Blutbahn eines Individuums 1 cm^3 Tetanus-Antitoxin-Lösung von genau bekannter Stärke, wartet eine Reihe von Blutumläufen ab, die eine gleichmässige Mischung des Antitoxins mit dem Gesamtblut herbeiführen müssen, und entzieht nun durch Punktion einer Armvene einige cm^3 Blut. Entfaltet dieses, beziehungsweise sein Serum, z. B. nur den 3000sten Teil der antitoxischen Fähigkeiten der unverdünnten Substanz, so muss das in der Blutbahn kreisende Serum 3000 cm^3, also das Gesamtblut über 6000 cm^3, betragen. Bei Anaemischen ist natürlich dazu das Volumverhältniss von Serum zu roten Blutkörperchen für jeden Einzelfall noch zu bestimmen. Durch diese

Methode liesse sich möglicherweise das Ziel erreichen, die Blutmenge am Lebenden ohne erhebliche Schwierigkeiten recht genau zu bestimmen.

Es giebt keine Eigenschaft des Blutes, die so genau und vielfältig geprüft worden ist, als **die Zahl der roten Blutkörperchen im *mm*³ Blut.** Die ziemlich bequeme Handhabung der Zählapparate und die Gewährung eines anscheinend absoluten Masses haben den Zählmethoden schnell Eingang in die Klinik verschafft. Allgemein dienen jetzt zur Zählung der Blutkörperchen der Thoma-Zeiss'sche oder ähnlich construierte Apparate, deren Princip und Anwendungsweise als bekannt vorauszusetzen ist. Zur Verdünnung des Blutes können hierbei eine ganze Reihe von Flüssigkeiten dienen, die insgesamt die Aufgabe erfüllen, die roten Blutkörperchen in ihrer Gestalt und Farbe zu conservieren, ihr Zusammenballen zu verhindern und ihr rasches Sedimentieren zu ermöglichen. Von den bekannteren Lösungen seien hier die Pacini'sche und die Hayem'sche Flüssigkeit angeführt:

Pacini'sche Flüssigkeit:	Hydrarg. bichlor.	2·0
	Natr. chlor.	4·0
	Glycerin	26·0
	Aquae destillat.	226·0
Hayem'sche Flüssigkeit:	Hydrarg. bichlor.	0·5
	Natrii Sulfur.	5·0
	Natrii chlorat.	1·0
	Aquae destill.	200·0

Die Zählung der weissen Blutkörperchen, die mit demselben Instrument, nur in der Regel am 10fach statt am 100fach verdünnten Blut ausgeführt wird, erfordert eine Verdünnungsflüssigkeit, welche die roten zerstört, dagegen die weissen durch Hervorhebung der Kerne leichter erkennen lässt. Es empfiehlt sich dazu am besten die schon von Thoma angegebene ca. 0·5procentige Essigsäurelösung, der man noch eine Spur Methylviolett zusetzt.*)

Die Resultate dieser Zählungsmethoden sind hinlänglich genau, indem sie nach den Arbeiten von R. Thoma und I. F. Lyon, die zahlreiche Bestätigung erfahren haben, nur geringe Fehlerwahrscheinlichkeiten haben, und zwar 5% bei der Zählung von 200 Zellen, 2% bei 1250, 1% bei 5000, 0·5% bei 20.000 gezählten Zellen.

Was die praktische Ausführung der Methoden anbetrifft, so kommen hier Momente in Betracht, die die Genauigkeit der Zahlen nach anderer Richtung ungünstig beeinflussen. Von Cohnstein und Zuntz u. A. ist der Nachweis erbracht, dass das Blut der grösseren Gefässstämme eine constante Zusammensetzung hat, dass aber in den Gebieten der kleineren Gefässe und Capillaren die körperlichen Elemente bei sonst normalem

*) Über die Bestimmung des Zahlenverhältnisses der weissen zu den roten Blutkörperchen, sowie der einzelnen Formen zu einander vgl. den morphologischen Abschnitt.

Blut erhebliche Schwankungen in ihrer Zahl erleiden. So differiert z. B. bei einem halbseitig Gelähmten das Capillarblut beider Seiten, so erhöhen Stauung, Kälte u. a. local die Zahl der roten Blutkörperchen. Es ergiebt sich hieraus die Regel, dass man zu Zwecken der Zählung das Blut nur aus Körperteilen entnehmen soll, die frei von auffälligen Veränderungen sind; dass man alle Eingriffe vermeidet, welche, wie starkes Reiben, Frottieren u. a., die Capillarcirculation ändern; dass man die Untersuchung in eine Zeit verlegen soll, in welcher die Zahl der roten Blutkörperchen nicht durch Nahrungsaufnahme oder Arzneistoffe künstlich beeinflusst ist.

Es ist allgemeiner Brauch, das Blut der Fingerbeere zu entnehmen und nur ausnahmsweise, z. B. bei Oedemen der Finger, andere Orte, wie Ohrläppchen, grosse Zehe (diese namentlich bei Kindern), zu wählen. Es ist unzweckmässig, den Stich mit einer spitzen Nadel oder etwa gar mit besonders dazu construierten, offenen oder verdeckten Lancetten auszuführen; am meisten empfiehlt es sich, statt aller complicierten Apparate mit einer neuen Stahlschreibfeder, deren eine Zinke abgebrochen ist, die Punction auszuüben. Man kann solche Feder leicht durch Glühendmachen desinficieren und erzielt mit ihr nicht eine Stich-, sondern eine besser brauchbare Schnittwunde, aus der das Blut ohne stärkeren Druck ausgiebig hervorströmt.

Das Material, das über Zählungen der roten Blutkörperchen an Gesunden in der Litteratur niedergelegt ist, erscheint fast unübersehbar. Nach den ausführlichen neuen Zusammenstellungen von Reinert und v. Limbeck gelten folgende Zahlen (auf den *mm*³ berechnet und abgerundet) als physiologisch:

Männer:

Maximum	Minimum	Durchschnitt
7,000.000	4,000.000	**5,000.000**

Frauen:

Maximum	Minimum	Durchschnitt
5,250.000	4,500.000	**4,500.000**

Dieser Unterschied zwischen den Geschlechtern besteht jedoch erst von der Pubertät des Weibes ab; bis zum Eintritt der Menstruation ist sogar beim weiblichen Geschlecht die Zahl der roten Blutkörperchen ein wenig grösser (Stierlin). Sonst scheint das Lebensalter nur insofern einen Unterschied in der Zahl der roten Blutkörperchen zu bedingen, als bei Neugeborenen regelmässig Polycythaemie (bis zu $8^1/_2$ Millionen am ersten Lebenstage) beobachtet wird (E. Schiff). Doch schon

von der ersten Nahrungsaufnahme ab tritt, wenn auch staffelförmig, eine allmähliche Abnahme zur Normalzahl ein, die nach etwa 10—14 Tagen erreicht ist. Dagegen ist die hie und da im hohen Lebensalter beobachtete Oligocythaemie nach Schmaltz nicht regelmässig und kann daher nicht als physiologische Eigentümlichkeit des Greisenalters gelten, sondern muss durch allerlei in diesem Alter wirksame Nebenumstände bedingt sein.

Der Einfluss, den die Nahrungsaufnahme auf die Zahl der roten Blutkörperchen zu haben pflegt, ist im wesentlichen auf die Flüssigkeitszufuhr zu schieben und so unbedeutend, dass die Abweichungen zum Teil noch innerhalb der Fehlerweiten der Zählmethoden liegen.

Andere physiologische Momente: Menstruation (d. h. die einmalige), Gravidität, Lactation, verändern die Blutkörperchenzahl nicht in nachweisbarem Grade; ebenso wenig bestehen Unterschiede zwischen arteriellem und venösem Blut.

Alle diese Schwankungen der Blutkörperchenzahl, die innerhalb der physiologischen Grenzen liegen, sind nach Cohnstein und Zuntz abhängig von vasomotorischen Einflüssen. Reize, unter denen die peripherischen Gefässe enger werden, vermindern die Zahl der roten Blutkörperchen an Ort und Stelle; die Erregung der Vasodilatatoren bewirkt das Gegenteil. Daraus geht auch hervor, dass die physiologischen Schwankungen der Zahl in der Raumeinheit nur der Ausdruck einer veränderten Verteilung der roten Elemente innerhalb der Blutbahn sind und ganz unabhängig von Neubildung und Untergang der Zellen.

Von grossem Einfluss auf die Blutkörperchenzahl sind anscheinend klimatische Verhältnisse. Diese für die Physiologie, Pathologie und Therapie gleich wichtige Frage ist gerade in den letzten Jahren in den Vordergrund getreten, seitdem Viault durch seine Untersuchungen auf der Höhe der Cordilleren die Anregung dazu gegeben hat. Aus seinen Untersuchungen, wie aus denen von Mercier, Egger, Wolff, Koeppe, v. Jaruntowski und Schröder, Miescher, Kündig u. a. geht hervor, dass bei einem gesunden Manne mit der normalen Durchschnittsziffer von 5,000.000 im mm^3 sich unmittelbar, nachdem er an einen Ort von erheblich grösserer Seehöhe gelangt ist, die Zahl der roten Blutkörperchen zu erhöhen beginnt. Unter staffelförmigem Anstieg wird innerhalb 10 bis 14 Tagen eine neue Durchschnittsziffer constant, die die ursprüngliche erheblich übertrifft, und zwar um so mehr, je grösser die Höhendifferenz des früheren und des gegenwärtigen Aufenthaltsortes ist. Auch die auf der Höhe Geborenen und Angesessenen haben ein physiologisches Mittel der Blutkörperchenzahl, das das der Ebene bedeutend übertrifft, und das in der Regel sogar noch um einiges grösser ist als das der Acclimatisierten, beziehungsweise nur vorübergehend auf der Höhe sich Aufhaltenden.

In welchem Masse der Aufstieg in grössere Seehöhen die Blutkörperchenzahl vom normalen Durchschnitt (5,000.000) abweichen lässt, sei durch folgende kleine Scala veranschaulicht.

Autor	Ort	Seehöhe	Vermehrung um
v. Jaruntowski:	Görbersdorf	561 m.	800.000
Wolff und Koeppe:	Reiboldsgrün	700 m.	1,000.000
Egger:	Arosa	1800 m.	2,000.000
Viault:	Cordilleren	4392 m.	3,000.000

Genau der entgegengesetzte Vorgang ist zu beobachten, wenn ein Acclimatisierter mit dieser hohen Blutkörperzahl wieder an einen Ort mit geringerer Seehöhe kommt. Hier bildet sich alsbald der entsprechend niedrigere physiologische Durchschnitt aus.

Diese hochinteressanten Vorgänge haben zu verschiedenen Deutungen und Hypothesen Anlass gegeben. Einerseits sah man in der geringeren Sauerstoffspannung der Höhenluft die unmittelbare Veranlassung zur Vermehrung der roten Blutkörperchen. Namentlich Miescher bezeichnete den O-Mangel als einen specifischen Anreiz zur Neubildung der Erythrocyten. Abgesehen von der physiologischen Unwahrscheinlichkeit einer so rapiden und umfassenden Neubildung muss man auch von dieser Deutung abstehen, weil das histologische Blutbild keinerlei Beweis (z. B. Normoblasten) für sie darbietet. Koeppe, der einen Teil seiner Untersuchungen speciell auf die morphologischen Befunde während der Acclimatisation an die Höhenluft gerichtet hat, konnte zeigen, dass bei der Vermehrung der Zahl zwei völlig von einander unabhängige und verschiedene Processe zu unterscheiden sind. Er sah, wenn schon wenige Stunden nach der Ankunft in Reiboldsgrün die Zahl der roten Blutscheiben erhöht war, gleichzeitig reichlich Poikilocyten und Mikrocyten auftreten. Also ist die anfängliche Vermehrung durch Abschnürung und Teilung aus den bereits im circulierenden Blut vorhandenen roten Blutkörperchen erklärt. Koeppe sieht in Anlehnung an Ehrlich's Auffassung der Poikilocytose in diesem Vorgange eine physiologische Anpassung an den niedrigeren Luftdruck und die dadurch erschwerte Sauerstoffaufnahme. Die Erschwerung der Function des Haemoglobins wird gewissermassen dadurch ausgeglichen, dass der gesamte Haemoglobinvorrat eine grössere Oberfläche als vorher erhält und so einer gesteigerten Respiration fähig wird. So ist auch die auffallende Thatsache, dass mit der so schlagend eintretenden Erhöhung der Körperchenzahl anfänglich keine Erhöhung des Haemoglobingehaltes und des Gesamtvolumens der roten Blutkörperchen einhergeht, leicht verständlich. Diese Werte werden erst erhöht, wenn der zweite Process einsetzt, der zu seiner Entwicklung naturgemäss eines grösseren Zeitraumes bedarf: die erhöhte Neubildung normaler roter

Blutscheiben. In demselben Masse, in dem diese Neubildung zu Stande kommt, verschwinden wieder die Poikilocyten und Mikrocyten, und es ergiebt sich zuletzt ein Blut, welches durch eine erhöhte Zahl normaler roter Blutkörperchen und entsprechende Erhöhung des Haemoglobingehaltes und der Volumprocente der körperlichen Elemente ausgezeichnet ist.

Andere Autoren nehmen jedoch überhaupt nur eine Vermehrung der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit, jedoch nicht eine absolute im ganzen Organismus an. E. Grawitz z. B. hat die Meinung ausgesprochen, dass die erhöhte Körperchenzahl sich lediglich durch vermehrte Concentration des Blutes erklären lasse, die die Folge gesteigerter Wasserabgabe des Körpers in diesen Höhen sei. Ähnlich verhielten sich auch Versuchstiere, die Grawitz in entsprechend verdünnter Luft leben liess. v. Limbeck, sowie Schumburg und Zuntz wenden gegen diese Erklärung ein, dass, wenn der Wasserverlust solch erhebliche Erhöhungen der Zahl bedinge, auch eine entsprechende Herabsetzung des Körpergewichtes zur Beobachtung kommen müsse, was keineswegs der Fall sei.

Auch Schumburg und Zuntz sehen die Vermehrung der roten Blutkörperchen im Hochgebirge nur als eine relative an und erklären dieselbe durch eine veränderte Verteilung der körperlichen Elemente innerhalb des Gefässsystems. Schon in früheren Arbeiten hatten Cohnstein und Zuntz bewiesen, dass die Blutkörperchenzahl im Capillarblut erheblich wechselt, je nach der Weite der Gefässe und der Geschwindigkeit der Strömung in ihnen. Wenn man bedenkt, wie mannigfachen Einflüssen diese beiden Momente physiologisch schon unterliegen, wird man auch die Veränderungen der Blutkörperchenzahl nicht ohne deren Berücksichtigung deuten. Auch bei dem Aufenthalt im Höhenklima bewirken verschiedene Factoren Veränderungen der Gefässweite und der Circulation. Dazu gehören die intensive Belichtung (Fülles), die Temperaturerniedrigung, Muskelanstrengungen, erhöhte Atemthätigkeit. Es ist demnach nicht zu bezweifeln, dass auch ohne Mikrocytenbildung und ohne Neubildung die Zahl der roten Blutkörperchen im Capillarblut erhebliche Veränderungen erfahren kann.

Der Gegensatz, in dem nach dem Gesagten die Ansichten von Grawitz, Zuntz und Schumburg einerseits, die der erstgenannten Autoren andererseits stehen, findet wohl darin seine Lösung, dass die Momente der veränderten Blutverteilung und des Wasserverlustes eine grössere Rolle in den acuten Veränderungen spielen. Sie treten aber um so mehr zurück, je länger der Aufenthalt in der grösseren Seehöhe dauert (Viault). Wir glauben daher aus dem vorliegenden Material den Schluss ziehen zu können, dass bei längerem Aufenthalt in hochgelegenen Orten die Zahl der roten Blutkörperchen sich absolut erhöht, ein Einfluss, dessen therapeutische Wichtigkeit auf der Hand liegt.

Neben dem Höhenklima ist auch der Einfluss der Tropen auf die Blutbeschaffenheit, im besonderen die Körperchenzahl geprüft worden; jedoch fanden sowohl Eykmann als Glogner keine Abweichungen von der Norm, obwohl das fast regelmässig blasse Aussehen der Europäer in den Tropen darauf hinwies. Auch hier scheinen lediglich Änderungen der Blutverteilung eine Rolle zu spielen, die ohne qualitative Veränderungen des Blutes einhergehen. — — —

Nicht ebenso grosse Zuverlässigkeit wie für normales Blut, in dem im allgemeinen alle roten Blutzellen von gleicher Grösse und gleichem Haemoglobingehalt sind, kann der Thoma-Zeiss'schen und den verwandten Zählmethoden für anaemisches Blut beigemessen werden. In diesem sind, wie wir später zeigen werden, die roten Blutkörperchen unter sich sehr ungleich. Es kommen einerseits haemoglobinarme, andererseits sehr kleine Formen vor, die bei der feuchten Zählung überhaupt nicht gesehen werden können.

Selbst wenn wir von diesen extremen Formen absehen, so entsprechen durchaus nicht 1000 rote Blutkörperchen der Anaemischen der gleichen Menge des normalen Blutes in ihrem physiologischen Wert. Es ergiebt sich aus all diesem die Notwendigkeit, das Resultat der Zählung der roten Blutkörperchen nicht ohne engen Zusammenhang mit haemoglobinometrischen und histologischen Bestimmungen zu verwerten. Von diesen losgelöst ist gerade in pathologischen Fällen die blosse Zahl häufig irreführend.

Es ist deshalb zuweilen wünschenswert, die Angaben der Zahl durch **die Bestimmungen der Grösse des einzelnen roten Blutkörperchens** zu ergänzen. Dieselben geschehen durch directe Messung der Durchmesser mittels Ocularmikrometers, die sowohl am trockenen (s. unten) als am feuchten Präparat vorgenommen werden kann, obwohl im allgemeinen wegen der weit bequemeren Ausführung das erstere vorzuziehen sein wird. Allerdings erfordert die Ausführung dieser Methode eine besondere Sorgfalt der Technik. Man überzeugt sich leicht an normalem Blut, dass die roten Blutkörperchen in den dicken Schichten des Trockenpräparates kleiner erscheinen als in den dünneren Partien. Dieser Unterschied erklärt sich daraus, dass in den dicken Schichten die roten Scheiben vor dem Eintrocknen noch im Serum schwimmen, während sie an den dünnen Stellen durch eine capillare Schicht des Serums mit der Unterlage verbunden sind. Hier erfolgt nun die Eintrocknung fast momentan, und zwar von der Peripherie der Scheibe aus, so dass eine Gestalt oder Grössenveränderung nicht mehr zu Stande kommen kann. Dagegen läuft der Vorgang der Trocknung in den dickeren Partien langsamer ab und wird deshalb von einer Schrumpfung der Scheiben begleitet.

Schon beim Gesunden zeigt eine derartige Betrachtung des Blutes geringe Unterschiede in den einzelnen Blutscheiben. Der physiologische Durchschnitt des Durchmessers der grössten Fläche ist nach Laache, Hayem, Schumann u. a. bei Männern und Frauen 8·5 μ, (max. 9·0 μ, min. 6·5 μ). Im anaemischen Blut werden die Unterschiede zwischen den einzelnen Elementen erheblicher, so dass man die Durchschnittswerte erhält, indem man Maxima und Minima und die Masse einer grossen Zahl von Zellen, deren Auswahl „blind" zu treffen ist, feststellt. Bei hochgradiger Ungleichheit der Scheiben untereinander entbehrt aber diese mikroskopische Messung jedes wissenschaftlichen Wertes. — —

So wertvoll auch die Kenntnis der absoluten Zahl für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes sei, sie giebt uns keinen Anhalt über den **Haemoglobingehalt des Blutes,** den entscheidenden Gradmesser der Anaemieen. Für die Beurteilung des letzteren dienen eine Reihe klinischer Methoden: einmal directe, wie die colorimetrische Ermittlung des Haemoglobingehaltes, zweitens indirect verwertbare, wie die Bestimmung des specifischen Gewichtes, des Volumens der roten Blutkörperchen und etwa noch die Ermittlung der Trockensubstanz des Gesamtblutes.

Unter den directen Methoden der Haemoglobinbestimmung, welche durch die Messung der Färbekraft des Blutes ihr Ziel zu erreichen suchen, wollen wir zunächst eine erwähnen, welche zwar auf grössere klinische Genauigkeit keinen Anspruch erhebt, die aber zu einer schnellen Orientierung am Krankenbett uns häufig gute Dienste geleistet hat. Man kann nämlich wesentlich schärfer als in dem aus dem Fingerstich quellenden Tropfen den Unterschied der Farbe anaemischen und gesunden Blutes erkennen, wenn man etwas Blut mit Leinwand oder Filtrierpapier abfängt und so in dünner Schicht spontan sich verteilen lässt. Bei einiger Erfahrung kann man auf diese Weise Schlüsse auf den Grad der etwa bestehenden Anaemie erheben. Würde diese einfache, so bequem selbst in der Sprechstunde auszuführende Methode sich mehr einbürgern, so könnte das allein schon dazu beitragen, die so beliebte Aushülfsdiagnose: „Anaemie" erheblich an Boden verlieren zu lassen. Auch für neurasthenische Patienten, die, wie so häufig, anaemisch zu sein sich einbilden und auch anaemisch aussehen, genügt häufig solche demonstratio ad oculos, sie vom Gegenteil zu überzeugen.

Von den die Färbekraft des Blutes messenden Apparaten ist wohl der schärfste die „Hoppe-Seyler'sche colorimetrische Doppelpipette", bei der eine genau titrierte Lösung von Kohlenoxyd-Haemoglobin als Vergleichungsobject dient. Die zuverlässige Bereitung und Erhaltung einer solchen Normallösung ist jedoch mit solchen Schwierigkeiten verknüpft, dass auch diese Methode nicht zu den klinisch verwendbaren, die wir

hier ausschliesslich zu berücksichtigen haben, zu zählen ist. Im letzten Jahre hat Zangemeister, ein Schüler Kühne's, einen Apparat für colorimetrische Zwecke angegeben und auch für Haemoglobinbestimmungen in erster Reihe verwertet. Der Apparat beruht auf dem Princip, dass aus der Dicke der Schicht, in welcher die zu prüfende Lösung dieselbe Farbenintensität hat wie eine Normallösung, der Farbstoffgehalt berechnet werden kann. Als Normallösung benützt Zangemeister eine aus Schweineblut hergestellte Methaemoglobin-Glycerinlösung. Eine klinische Würdigung dieser Methode ist unseres Wissens bisher nicht erfolgt, muss aber als eine wichtige Aufgabe bezeichnet werden. Denn die Praxis muss sich vorläufig mit weniger exacten Apparaten begnügen, in denen gefärbtes Glas oder haltbare Farblösungen den Massstab für die Färbekraft des Blutes abgeben. Darauf beruhen eine ganze Anzahl von Apparaten, von denen besonders der „Haemometer“ von Fleischl und der unter anderem auch durch seinen geringen Preis sich auszeichnende „Haemoglobinometer“ von Gowers in der Klinik Anwendung finden. Beide Apparate geben an, wie viel Procent Haemoglobin des Normalen das untersuchte Blut besitzt, und sind in ihren Resultaten für praktische Zwecke und die Angabe relativer Werte hinlänglich genau, wenn auch bei ungeübten Untersuchern Fehler bis zu 10% und darüber vorkommen (cf. K. H. Mayer). In der jüngsten Zeit hat Biernacki gegen die colorimetrischen Methoden der quantitativen Haemoglobinbestimmung Bedenken ausgesprochen, indem er hervorhebt, dass die Färbekraft des Blutes nicht allein von seinem Haemoglobingehalt, sondern auch von der Färbung des Plasmas und dem grösseren oder geringeren Eiweissgehalt des Blutes abhängt. Diese Einwände werden aber für die erwähnten Apparate völlig hinfällig durch die Überlegung, dass das Blut hier so stark mit Wasser verdünnt wird, dass die ursprünglich etwa vorhandenen Differenzen dadurch auf Null reduciert werden.

Unter den Methoden, welche indirect die Haemoglobinmenge im Blut bestimmen wollen, ist diejenige der Berechnung aus dem Eisengehalt des Blutes scheinbar ganz exact, da das Haemoglobin einen constanten Fe-Gehalt von 0·42% besitzt. Für normales Blut ist die Berechtigung dieser Methode allenfalls zuzugeben; hier besteht wirklich eine genaue Proportion zwischen Haemoglobin- und Eisengehalt. Vor kurzem hat A. Jolles einen Apparat zur quantitativen Bestimmung des Bluteisens, „Ferrometer“, ausgegeben, der eine schnelle und genaue Bestimmung des Eisens aus geringen Blutmengen ermöglicht.

Für pathologische Fälle ist jedoch diese Methode der Bestimmung des Haemoglobin aus dem Eisen nicht empfehlenswert. Prüft man nämlich unter dem Mikroskop Blut eines Anaemischen mit Fe-Reagentien, so findet man schon direct an zahlreichen roten Blutkörperchen Fe-Reaction; das be-

deutet den Nachweis von Eisen, welches gar keinen Bestandteil des Haemoglobins bildet. Anderes Eisen kann noch in einer nicht direct nachweisbaren Eisenalbuminatverbindung in den morphotischen Elementen, auch in den weissen enthalten sein. Es ist ferner bekannt, dass bei Anaemien der Eisengehalt aller Organe sehr stark erhöht ist (Quincke), offenbar vielfach als Ausdruck der erhöhten Zerstörung von Haemoglobin („Schlackeneisen", „spodogenes Eisen"). In zahlreichen Fällen könnte man auch daran denken, dass die Eisentherapie die Menge des Eisens im Blut und in den Organen vermehrt. Aus diesen Hinweisen ergiebt sich, wie unzuverlässig die Berechnung des Haemoglobingehaltes aus dem Eisengehalt in pathologischen Fällen ist.

Zu diesen Bemerkungen sind wir besonders durch die Arbeit Biernacki's veranlasst worden, den das Verfahren, aus dem Eisengehalt auf den Haemoglobingehalt zu schliessen, zu ganz sonderbaren Schlüssen geführt hat. Z. B. fand er unter anderem in zwei leichteren und einem schweren Fall von Chlorose Fe ganz normal. Daran knüpft er die Folgerung, dass die Chlorose — auch andere Anaemien — keine Verminderung, sondern sogar relative Erhöhung des Haemoglobins aufwiesen; dagegen seien andere Eiweissstoffe des Blutes herabgesetzt. Selbst wenn diese Fe-Bestimmungen, die mit den Angaben anderer Autoren auf das schärfste contrastieren, ganz rein von Versuchsfehlern sein sollten, was man bei so heiklen Untersuchungen erst nach den sorgfältigsten Nachprüfungen wird annehmen können, so zeigen doch die obigen Auseinandersetzungen, dass jedenfalls die weitgehenden Schlüsse, die Biernacki an seine Resultate geknüpft hat, hinfällig sind. Gerade für diese Fragen sind ausführliche Bestimmungen mit Hülfe des Ferrometers von A. Jolles wünschenswert.

Der Untersuchung des **specifischen Gewichtes** des Blutes ist von jeher eine grosse Bedeutung beigelegt worden, weil man in der Blutdichte einen Massstab für die Körperchenzahl und ihren Haemoglobingehalt gewinnen kann. Ausgiebige Erfahrungen in diesen Beziehungen konnten um so leichter gesammelt werden, als gerade in den letzten Jahren zwei Methoden sich einbürgerten, die nur wenig Untersuchungsmaterial erforderten und auch nicht zu umständlich für praktisch-klinische Zwecke erschienen. Die eine ist die von R. Schmaltz ausgearbeitete, nach welcher kleine Blutmengen in Glascapillaren exact gewogen werden („capillar-pyknometrische Methode"); die andere die von A. Hammerschlag, der, ein zuerst wohl von Fano angegebenes Princip variierend, dasjenige Mischungsverhältnis von Chloroform und Benzol ausfindig macht, in welchem ein Tropfen des zu untersuchenden Blutes schwimmt, d. h. also welches genau das specifische Gewicht des betreffenden Blutes repräsentiert.

Nach der Untersuchung dieser Autoren und zahlreicher anderer, die sich ihrer Methode bedient haben, ist das specifische Gewicht des

Gesamtblutes physiologisch 1058 bis 1062 oder im Durchschnitt: 1059 (bei Frauen nur 1056); das specifische Gewicht des Serums beträgt 1029—1032, im Durchschnitt: 1030. Schon daraus ergiebt sich, dass im wesentlichen die roten Blutkörperchen die grosse Schwere des Blutes bedingen müssen. Verringert sich also deren Zahl, oder bleiben sie zwar normal an Zahl, büssen aber an Haemoglobingehalt oder Volumen ein, so werden diese Veränderungen auch das specifische Gewicht entsprechend herabsetzen. So werden wir auch bei allen anaemischen Zuständen geringere Zahlen des specifischen Gewichtes zu erwarten haben. Umgekehrt tritt bei erhöhter Körperchenzahl und höherem Haemoglobingehalt auch eine Erhöhung der Dichte des Gesamtblutes auf.

Hammerschlag hat in grossen Untersuchungsreihen nachgewiesen, dass weit enger als zwischen specifischem Gewicht und Blutkörperchenzahl die Beziehungen zwischen specifischem Gewicht und Haemoglobingehalt sind; die letzteren sogar so constant, dass sich eine Tabelle dieser Relationen aufstellen lässt.

Spec. Gewicht:	Haemoglobingehalt (nach Fleischl)
1033—1035	25—30%
1035—1038	30—35%
1038—1040	35—40%
1040—1045	40—45%
1045—1048	45—55%
1048—1050	55—65%
1050—1053	65—70%
1053—1055	70—75%
1055—1057	75—85%
1057—1060	85—95%

In einer jüngst erschienenen Arbeit hat Dieballa diesen Relationen besonders eingehende Untersuchungen gewidmet, deren Ergebnisse zum Teile die Hammerschlag'schen berichtigen, zum Teile ergänzen. Dieballa gewann aus seinen vergleichenden Bestimmungen einen Durchschnittswert: Differenzen von 10% Haemoglobin (Fleischl) entsprechen im allgemeinen Differenzen von 4·46 pro mille des specifischen Gewichtes (Hammerschlag'sche Methode). Jedoch können bei gleichem Haemoglobingehalt Differenzen des specifischen Gewichtes bis zu 13·5 pro mille nachweisbar sein, und zwar sind die Abweichungen um so grösser, je haemoglobinreicher das Blut ist. Regelmässige Unterschiede bestehen zwischen Männern und Frauen; diese haben bei gleichem Haemoglobingehalt ein um 2—2·5 geringeres specifisches Gewicht. Ist der Parallelismus zwischen der Zahl der roten Blutkörperchen und dem Haemoglobingehalt erheblich gestört, so wird auch der Einfluss des Stromas der roten Scheiben auf das specifische Gewicht des Blutes erkennbar. Dieballa berechnet, dass das

Stroma, bei gleichem Haemoglobingehalt zweier Blutproben, Differenzen des specifischen Gewichtes bis zu 4—5 pro mille bewirken könne.

Häufig kann daher für die Untersuchung eines Blutes auf seinen relativen Haemoglobingehalt die Bestimmung des specifischen Gewichtes genügen. Nur bei Nephritis und bei Circulationsstörungen, sowie Leukaemie sind die Beziehungen zwischen specifischem Gewicht und Haemoglobingehalt zu sehr durch andere Einflüsse verdeckt.

Die physiologischen Schwankungen, die das specifische Gewicht bei demselben Individuum, unter dem Einfluss von Flüssigkeitszufuhr und -Abscheidung erfährt, übersteigen nicht 0·003 (Schmaltz). Alle Abweichungen müssen nach dem Gesagten den Schwankungen entsprechen, denen Haemoglobingehalt und Körperchenzahl unterliegen, und unter ähnlichen Bedingungen zu Stande kommen wie jene.

Neuere Arbeiten, besonders die von Hammerschlag, v. Jaksch, v. Limbeck, Biernacki, Dunin, E. Grawitz, A. Loewy haben eine von vielen früheren Untersuchern begangene Unterlassung vermieden, indem sie neben Untersuchung des specifischen Gewichtes des Gesamtblutes noch diejenige wenigstens eines seiner Bestandteile, der Körperchen oder des Serums durchführten. Übereinstimmend erwiesen sich nun die roten Blutkörperchen fast ausschliesslich als die Träger der Schwankungen des specifischen Gewichtes des Gesamtblutes, teils durch ihre Schwankungen in der Zahl oder Veränderungen ihrer Localisation, teils durch ihre chemische Labilität: Wasserverlust und Wasseraufnahme, Schwankungen des Eiweissgehaltes. Die Blutflüssigkeit dagegen — und zwar besteht hierin kein wesentlicher Unterschied zwischen Plasma und Serum (Hammerschlag) — besitzt eine viel grössere Constanz. Selbst in schweren pathologischen Zuständen, in denen das Gesamtblut specifisch viel leichter geworden ist, bewahrt sich das Serum seine physiologische Zusammensetzung oder erleidet nur verhältnismässig geringe Concentrationsschwankungen. Grössere Herabsetzungen des specifischen Gewichtes des Serums werden viel weniger bei eigentlichen Erkrankungen des Blutes als bei chronischen Nierenerkrankungen und Kreislaufsstörungen beobachtet. Neuerdings hat jedoch E. Grawitz auch für gewisse Anaemien, besonders die posthaemorrhagischen und diejenigen post inanitionem angegeben, dass das specifische Gewicht des Serums eine merkbare Einbusse erleidet. Sind somit noch manche Widersprüche vorhanden, so ergiebt sich jedenfalls aus diesen Erfahrungen die Notwendigkeit, bei wissenschaftlichen Untersuchungen an die Bestimmung des specifischen Gewichtes des Gesamtblutes stets noch die des Serums oder der Körperchen anzuschliessen.

Eine der Bestimmung des specifischen Gewichtes nahe verwandte Methode, deren Einführung in die Klinik wir Stintzing und Gum-

precht verdanken, wird zuweilen die bisher erwähnten wirksam ergänzen können, zumal auch sie an kleinen, in der Klinik beliebig oft erhältlichen Blutmengen ausgeführt werden kann: die directe Bestimmung der Trockensubstanz des Gesamtblutes **„Hygraemometrie"**. Kleine Mengen Blutes werden in Wiegegläschen aufgefangen, gewogen, 24 Stunden bei 65—70°/₀ getrocknet und dann wieder gewogen. Es zeigt sich, dass so gewonnene Zahlen der Trockensubstanz eine gewisse selbständige Bedeutung haben, da sie denen des specifischen Gewichtes, des Haemoglobingehaltes oder der Körperchenzahl nicht ganz parallel laufen. Die normalen Werte sind für Männer 21·6°/₀, für Frauen 19·8°/₀.

Ein weiteres Verfahren, indirect Aufschluss über die im Blute enthaltene Haemoglobinmenge zu erhalten, ist die **Ermittlung, wie viel Volumprocente des Gesamtblutes auf die roten Blutkörperchen kommen.** Zur Bestimmung dieser Grösse wird eine Methode wünschenswert sein, welche die Trennung der Körperchen von der Blutflüssigkeit in möglichst unverändertem Blut erfolgen lässt. Die älteren Methoden erfüllten diesen Anspruch nicht, denn entweder schrieben sie vor, das Blut zu defibrinieren (was bei den klinisch in der Regel zur Verfügung stehenden Blutmengen nicht einmal möglich ist), oder es durch Zusätze von Natriumoxalat, beziehungsweise anderen die Gerinnung hemmenden Substanzen flüssig zu erhalten. Die Trennung der beiden Blutbestandteile geschah durch einfaches Absetzenlassen oder mit Hülfe von Centrifugen, die für das Blut von Blix-Hedin und Gärtner besonders construiert wurden („Haematokrit").

Auch die zu diesen Untersuchungsmethoden verwandten mannigfachen Verdünnungsflüssigkeiten, wie physiologische Kochsalzlösung, 2·5°/₀ige Lösung von Kalium bichromicum u. a. m. sind nach H. Koeppe für das Volumen der roten Blutkörperchen nicht indifferent, und eine die Zellen gar nicht alterierende Lösung müsste für jedes Blut erst besonders ermittelt werden. Daher ist dem Verfahren von M. Herz erhöhte Beachtung zuzuwenden, in welchem die Blutgerinnung in der Pipette durch Herstellung absolut glatter Wandungen mittels Leberthran vermieden wird. Koeppe hat dasselbe etwas abgeändert; er füllt seine praktisch construierte, auf das sorgfältigste gereinigte Pipette mit Cedernöl und saugt mit der so gefüllten das aus der Fingerstichwunde hervorquellende Blut an, welches dann, das Öl vor sich verdrängend, nur mit völlig glatten Wandungen in Berührung kommt und deshalb flüssig bleibt. Nun wird mit Hülfe der sehr zweckmässig abgeänderten Centrifuge das Öl als leichterer Körper völlig aus dem Blut entfernt und auch das Plasma von den Körperchen getrennt. Man sieht dann drei scharf abgegrenzte Schichten: die obere Ölschicht, die Plasmaschicht und die Schicht der roten Blutkörperchen. Da der Apparat calibriert ist, kann man ohne weiteres das Volumverhältnis

von Plasma und Körperchen bestimmen. Alterationen der letzteren sind mikroskopisch nicht zu constatieren.

Wenn dieses Verfahren auch sehr schwierig in der Ausführung zu sein scheint, so ist es doch bisher das einzige, von welchem die klinische Pathologie wesentliche Förderung erwarten kann. Die von Koeppe erhaltenen, noch nicht sehr zahlreichen Resultate geben das Gesamtvolumen der roten Blutkörperchen von 51·1—54·8%, im Durchschnitt 52·6% an.

Auf indirectem Wege suchten M. und L. Bleibtreu das Verhältnis des Volumens der roten Blutkörperchen zu dem des Plasmas zu ermitteln. Sie stellten sich verschieden construierte Mischungen des Blutes mit physiologischer Kochsalzlösung her, bestimmten in jeder den Stickstoffgehalt der von dem Körperchen durch Sedimentieren abgeschiedenen Flüssigkeit und berechneten mit Hülfe der so gewonnenen vergleichbaren Grössen mathematisch das Volumen des Blutserums, beziehungsweise der roten Blutkörperchen. Abgesehen davon, dass auch für diese Methode eine Verdünnung des Blutes mit einer Salzlösung Voraussetzung ist, ist sie zu compliciert und erfordert zu grosse Mengen Blut, als dass sie klinisch verwendbar werden könnte. Th. Pfeiffer hat bei geeigneten Fällen ihre Einführung in die Klinik versucht, ohne bisher scharfe Ergebnisse erzielt zu haben. Dass aber die Beziehungen zwischen Volumprocenten der roten Blutkörperchen und dem Haemoglobingehalt durchaus keine constanten sind, lehrt der Hinweis auf Zustände, in denen wie z. B. in der acuten Anaemie, eine „acute Schwellung“ der einzelnen roten Blutscheiben (M. Herz) eintritt, so dass es also zu einer Vermehrung ihres Gesamtvolumens kommt, ohne eine dem entsprechende Erhöhung des Haemoglobingehaltes. Dieselbe Folgerung knüpft sich an die neuen Beobachtungen von v. Limbeck, dass bei katarrhalischem Icterus unter dem Einfluss der gallensauren Salze eine beträchtliche Volumenzunahme der roten Blutkörperchen zu stande kommt.

Wie wir mehrfach hervorgehoben haben, ist mit der Schätzung des Haemoglobingehaltes der wichtigste Gradmesser für die Schwere eines anaemischen Zustandes geliefert. Diejenigen Untersuchungsmethoden des Blutes, die weder direct noch indirect über den Haemoglobingehalt Aufschluss verschaffen, haben nur insofern ein Interesse, als sie uns möglicherweise für die specielle Pathogenese der einzelnen Blutkrankheiten Aufschluss verschaffen könnten. Zu diesen gehört die **Bestimmung des Alkalescenzgrades des Blutes,** die jedoch trotz ausgedehnter Untersuchungen eine Bedeutung für die Pathologie der Blutkrankheiten bisher nicht hat gewinnen können.

Eine Bestimmung, die vielleicht noch grössere Aufmerksamkeit, als ihr bisher seitens der Kliniker zu Teil geworden ist, finden wird, ist die der **Schnelligkeit der Blutgerinnung,** über die sich namentlich mit

Hülfe des handlichen Apparates von Wright „Coagulometer“ unter einander vergleichbare Resultate erzielen lassen. Bei gewissen Zuständen besonders bei acuten Exanthemen, sowie bei den verschiedenen Formen der haemorrhagischen Diathese ist die Gerinnungszeit deutlich herabgesetzt, ja es kann zur Aufhebung der Gerinnung kommen. Zuweilen ist aber auch eine deutliche Beschleunigung der Gerinnung im Vergleich zur Norm zu constatieren. Wright hat in seinen ausgezeichneten Untersuchungen ausserdem nachgewiesen, dass man medicamentös die Gerinnbarkeit beeinflussen kann: Calciumchlorid, Kohlensäure erhöhen, Citronensäure, Alkohol, auch gesteigerte Respiration vermindern die Gerinnungsfähigkeit des Blutes.

Enge Beziehungen zu der Veränderlichkeit der Gerinnbarkeit des Blutes hat vielleicht ein Zustand, auf den in neuester Zeit Hayem wiederholt hingewiesen hat. Trotz eingetretener Gerinnung erfolgt nämlich zuweilen die **Trennung des Serums vom Blutkuchen** nur sehr spärlich oder auch gar nicht. Hayem giebt an, solches Blut bei Purpura haemorrhagica, Anaemia perniciosa protopathica, Malariakachexie und einigen Infectionskrankheiten gefunden zu haben.

Zu solchen Beobachtungen gehören grössere Mengen Blutes, die in der Klinik nicht häufig zur Verfügung stehen werden. Gewisse Cautelen, die sich namentlich aus den bei der Herstellung des Diphtherieserums gesammelten Erfahrungen ergeben haben, müssen übrigens jederzeit beachtet werden, damit die Ausbeute an Serum eine möglichst grosse wird. Dazu gehört, dass man das Blut in länglichen Gefässen auffängt, die besonders sorgfältig gereinigt, vor allem von allen Fettspuren befreit sein müssen. Retrahiert sich der Blutkuchen nicht spontan, so muss man ihn, ohne ihn zu verletzen, mit einem flachen papiermesserartigen Instrument von der Glaswand ablösen. Erfolgt in der Kälte keine Abscheidung, so kann man vielleicht noch in der Brutwärme Erfolg haben.

Trotz aller Kunstgriffe und aller Sorgfalt gelingt es aber hin und wieder, unter pathologischen Verhältnissen, doch nicht, auch nur eine Spur Serums aus grossen Mengen Blutes zu gewinnen. So konnte Ehrlich bei einem Pferde, welches gegen Diphtherie immunisiert war und sonst ausserordentlich viel Serum geliefert hatte, aus 22 *kg* Blut kaum 100 cm^3 Serum gewinnen, als das Tier wegen einer Tetanuserkrankung entblutet wurde.

Auch diesen Dingen ist vielleicht noch beschieden, gerade in der Lehre von den Blutkrankheiten eine grössere Rolle zu spielen. Hayem will schon jetzt die mangelhafte Serumbildung zur Unterscheidung der prothopatischen perniciösen Anaemie von anderen schweren anaemischen Zuständen verwerten. Auch eine üble Prognose lasse sich stellen, wenn z. B. in kachektischen Zuständen diese Erscheinung zu beobachten ist.

Zu erwähnen bleiben nun noch einige Methoden, die **die Resistenz der roten Blutkörperchen** gegen äussere Schädlichkeiten mannigfacher Art prüfen.

Landois, Hamburger und v. Limbeck ermitteln zum Beispiel diejenige Concentration einer Salzlösung, in welcher die roten Blutkörperchen sich erhalten („isotonische Concentration“, Hamburger), beziehungsweise diejenigen, welche einen Austritt des Haemoglobins aus dem Stroma bewirken. Die Erythrocyten sind um so resistenter, je dünner die Concentration ist, welche sie noch unversehrt lässt.

Laker prüft die roten Blutkörperchen auf ihre Widerstandsfähigkeit gegen die elektrischen Entladungen aus einer Leydener Flasche und misst sie nach der Zahl der Schläge, bis zu der die betreffende Blutprobe sich unversehrt erhält.

Die klinische Beobachtung hat durch diese Methoden noch nicht viel gewonnen. Nur so viel ist sicher, dass bei gewissen Erkrankungen: Anaemie, Haemoglobinurie, nach manchen Vergiftungen, die auf die angedeutete Weise messbare Resistenz der roten Blutkörperchen beträchtlich herabgesetzt ist.

Die Morphologie des Blutes.

A. Untersuchungsmethode.

Ein Blick auf die Geschichte der Mikroskopie des Blutes zeigt, dass diese in zwei Abschnitte zerfällt. In dem ersten, der besonders durch Virchow's und Max Schultze's Arbeiten ausgezeichnet ist, wurde rasch eine Summe von positiven Kenntnissen gewonnen, insbesondere die verschiedenen Formen der Leukaemie erkannt. Aber bald darauf trat ein Stillstand ein, der Jahrzehnte hindurch anhielt, und der darin begründet war, dass man sich auf die Untersuchung des frischen Blutes beschränkte. Was mit Hülfe dieser einfachen Methoden überhaupt zu sehen war, hatten die ausgezeichneten Untersucher bald völlig erschöpft. Dass aber diese Methoden unzureichend waren, lehrt am besten die Geschichte der Leucocytose, die nach Virchow's Vorgang allgemein auf eine vermehrte Production von Seiten der Lymphdrüsen zurückgeführt wurde, und weiterhin die so mangelhafte Scheidung von Leucocytose und beginnender Leukaemie, die fast ausschliesslich auf rein zahlenmässige Bestimmungen gestellt wurde. Erst als von Ehrlich die neuen Methoden der Untersuchung des gefärbten Trockenpräparates eingeführt wurden, hat die Histologie des Blutes eine zweite Periode des Aufschwunges erfahren. Dieser verdanken wir die genaue Unterscheidung der einzelnen Arten des weissen Blutkörperchen, eine rationelle Definition der Leukaemie, die polynucleäre Leucocytose, die Kenntnis der Degene-

rations- und Regenerationserscheinungen an den roten Blutkörperchen, ihre Entartung bei haemoglobinaemischen Processen. Es spielt sich also in der Mikroskopie des Blutes derselbe Vorgang ab, welchen wir auch in den anderen Abschnitten der normalen und pathologischen Histologie sich vollziehen sehen: durch die Fortschritte der Technik bedeutungsvolle Fortschritte in der Erkenntnis. Es ist daher wenig verständlich, wenn in jüngster Zeit ein Autor wiederum die Rückkehr zu den alten Methoden empfiehlt und mit Emphase angiebt, dass er in allen Fällen auch mit der Untersuchung des frischen Blutes zur Stellung der Diagnose ausgekommen sei. Das ist ja jetzt, nachdem eben die wichtigsten Punkte durch die neuen Methoden geklärt sind, für die überwiegende Mehrzahl der Fälle keine überraschende Leistung. Für irgendwie schwierigere Fälle (z. B. die frühzeitige Erkennung des malignen Lymphoms, gewisser seltener Formen der Anaemie u. a. m.) ist, wie gerade der Erfahrene weiss, das gefärbte Trockenpräparat immer noch unentbehrlich. Überhaupt ist ja der Zweck der Blutuntersuchung nicht die Stellung einer Schnelldiagnose, sondern die genaue Erforschung der Blutbilder in seinen Einzelheiten, die nie an frischem Blut ausgeführt werden können. Wir können heute nur den Standpunkt einnehmen, dass man alles, was man im frischen Präparat sehen kann — von der klinisch ganz belanglosen Geldrollenbildung und den amoeboïden Bewegungen etwa abgesehen — auch ebenso gut und viel besser am gefärbten Trockenpräparat studieren kann; dass es aber viele wichtige Einzelheiten giebt, die nur mit Hülfe des letzteren, nie im feuchten Präparat, sichtbar gemacht werden können.

Was die rein praktisch-technische Seite der Frage anbetrifft, so ist zweifellos die Untersuchung des gefärbten Trockenpräparates weit bequemer als die des frischen. Ersteres lässt uns völlig unabhängig in Ort und Zeit: wir können das angetrocknete Blut unter geringen Cautelen monatelang aufbewahren, bevor wir die weitere mikroskopische Technik anwenden; die Untersuchung desselben Präparates kann beliebig lange dauern und jederzeit wiederholt werden. Dagegen ist die Untersuchung des frischen Blutes nur am Krankenbett selbst möglich, und die Untersuchung einer Blutprobe muss sich wegen der Veränderlichkeit des Blutes, der Gerinnung, Zerstörung der weissen Blutkörperchen u. s. w., innerhalb so kurzer Zeit abspielen, dass eingehende Prüfungen gar nicht vorgenommen werden können. Kommt nun noch dazu, dass die Herstellung und Färbung der Bluttrockenpräparate zu den einfachsten und bequemsten Methoden gehört, die die klinische Histologie überhaupt kennt, so wird es im Interesse ihrer Weiterverbreitung berechtigt sein, sie hier ausführlicher zu schildern.

An dieser Stelle sei noch auch die Verwendung des fertigen Trockenpräparates zur Bestimmung des wichtigen Zahlenverhältnisses

der roten zu den weissen Blutkörperchen, sowie des Procentgehaltes der einzelnen weissen Blutkörperchen beschrieben.

Unbedingte Voraussetzung sind dazu tadellos ausgeführte, besonders gleichmässig ausgestrichene Präparate. Erforderlich sind quadratische Ocularblenden (Ehrlich-Zeiss), die entweder einen ganzen Satz darstellen, so dass die Quadratseiten sich wie 1 : 2 : 3 . . . . . . : 10, also die Gesichtsfeldausschnitte wie 1 : 4 : 9 . . . . : 100 verhalten, oder das noch bequemere, nach Ehrlich's Angaben von Leitz gefertigte Ocular, in dem durch einen sehr handlichen Mechanismus centrale quadratische Gesichtsfeldausschnitte in bekannten Grössenverhältnissen gewonnen werden. Man durchmustert nun z. B. ein normales Präparat in der Weise, dass man zuerst in einem beliebigen Gesichtsfeld mit der Blende Nro. 10, d. h. mit dem Ocularausschnitt 100 die weissen Blutkörperchen zählt; ohne das Gesichtsfeld zu verschieben, wird dann die Ocularblende Nro. 1—2, die also nur noch den 100ten Teil des Gesichtsfeldes freilässt, eingesetzt und hier die roten Blutkörperchen gezählt. Dann wird „blind" verschoben und stets die roten Blutkörperchen in einem den hundertsten bezw. fünfundzwanzigsten Teil betragenden Ausschnitt des Gesichtsfeldes der weissen gezählt. Ungefähr 100 solche Zählungen sind an einem Präparat zu machen; dann wird die Summe des roten mit 100 multipliciert und in Proportion zur Summe der weissen gesetzt. Sind die weissen Blutkörperchen sehr zahlreich, so dass die Zählung jedes einzelnen in grossem Gesichtsfeld zu umständlich wird, so nimmt man einen der kleineren Ocularausschnitte 81, 64, 49 u. s. w.

Die wichtige Bestimmung des procentualen Verhältnisses der verschiedenen Leucocytenformen erfolgt durch einfaches Rubricieren mehrerer Hundert Zellen, eine Zählung, die der Geübte in weniger als einer Viertelstunde vollendet.

α) Gewinnung des Trockenpräparates.

Eine Notwendigkeit zur Erzielung tadelloser Präparate sind vor allem Deckgläschen von besonderer Beschaffenheit. Dieselben dürfen nicht dicker als 0·08 bis 0·10 *mm* sein, ihr Glas darf nicht spröde sein, noch Schlieren haben und muss in dieser Dicke sich leicht ganz erheblich biegen lassen, ohne zu brechen. Jede Unebenheit eines Gläschens macht dasselbe für unsere Zwecke unbrauchbar. Daher müssen die Gläser auch einer besonders sorgfältigen Reinigung und absoluten Entfettung unterzogen werden. Für gewöhnlich reicht es aus, wenn man die Gläser circa eine halbe Stunde, einander nicht deckend, in Aether liegen lässt, jedes einzelne noch feucht vom Aether mit weichem, nicht faserndem Leinenläppchen oder Josefspapier abreibt. Darauf kommen die Gläser für wenige Minuten in Alkohol, werden von diesem ebenso wie vom Aether getrocknet und am besten in staubsicheren Glasdosen bis zur Verwendung aufbewahrt. Wenn man sich erinnert, dass diese Deckgläschen nicht aus einer planen Fläche, sondern aus einem Kugelmantel herausgeschnitten werden, so sieht man ein, dass nur bei so vorbereiteten Gläsern erwartet werden kann, dass zwei von ihnen zwischen sich einen capillaren Raum

bilden, in dem sich das Blut leicht spontan ausbreitet; denn bei der geringsten Unebenheit oder Sprödigkeit des Glases ist es eine Unmöglichkeit, dass das eine jeder Biegung des anderen folgt. Auch nur unter dieser Voraussetzung lassen sich die Gläser leicht, ohne Anwendung von zerstörender Gewalt von einander abziehen.

Um die Gläser nicht von neuem zu verunreinigen, vor allem aber um die Berührung des Blutes mit der vom Finger ausgehenden Feuchtigkeit zu vermeiden, werden die Deckgläschen zur Blutaufnahme mit Pincetten*) gefasst. Für das untere Deckglas empfehlen wir eine Schieberpincette *a*, mit ganz glatten breiten Branchen, deren Enden noch für circa 3 *cm* innen mit Leder oder englischem Löschpapier beklebt werden können, für das andere eine sehr leicht federnde Pincette *b* mit glatten, vorne fast messerscharfen Branchen, mit denen man ein Deckglas leicht selbst von einer ganz glatten Unterlage aufheben kann. Das untere Deckglas wird nun mit dem einen Rande in die Schieberpincette geklemmt und in der linken Hand bereit gehalten; die rechte Hand bringt die Pincette *b* mit dem oberen Glase an den aus der Stichwunde hervorquellenden Tropfen und hebt diesen ab, ohne dabei den Finger selbst zu streifen. Man führt jetzt schnell die Pincette *b* an *a* und lässt das Gläschen mit dem Bluttropfen leicht auf das andere fallen; dann verteilt sich, bei Gläsern von der erforderlichen Beschaffenheit, der Tropfen ganz von selbst in völlig gleichmässiger capillarer Schicht. Nun zieht man mit zwei Fingern der rechten Hand an den Kanten des oberen Glases dieses vom unteren, das in dem Schieber gespannt bleibt, vorsichtig ab, ohne zu drücken oder zu heben. Oft zeigt dann nur das eine, untere, einen völlig gleichmässigen Belag, zuweilen sind aber auch beide brauchbar. Während des Trocknens an der Luft, das in 10—30 Secunden beendet ist, müssen die Präparate natürlich vor jeder Feuchtigkeit (z. B. dem Atem umstehender Patienten) geschützt werden.

In wie grosser Fläche man die Deckgläser zur Deckung bringt, hängt von der Grösse des aufgefangenen Tropfens ab; je kleiner derselbe ist, auf eine desto kleinere Fläche wird man ihn zu verteilen haben. Ganz unbrauchbar sind zu grosse Tropfen, bei denen das eine Deckglas weniger an dem anderen zu kleben als auf ihm zu schwimmen scheint.

Wenn auch die schriftliche Erläuterung dieser Handgriffe die Methode etwas verwickelt erscheinen lässt, so erfordert es doch nur geringe Übung, um sie mit Leichtigkeit und Sicherheit zu beherrschen. Wir haben uns veranlasst gesehen, das Technische so genau zu erörtern, weil wir häufig zahlreiche Präparate zu Gesicht bekommen, die als technisch ganz unzureichend zu bezeichnen sind, obgleich sie von Forschern herrühren, die sich speciell mit haematologischen Untersuchungen beschäftigen.

Die so gewonnenen Präparate werden, nachdem sie vollkommen lufttrocken geworden sind, zwischen Filtrierpapierlagen in gut geschlossenen Gefässen bis zur Weiterbehandlung aufbewahrt. Bei wichtigen Fällen, deren Präparate man auf längere Zeit zu erhalten wünscht, dürfte es sich empfehlen, einen Teil der Präparate durch Überziehen mit einer Paraffinschicht vor dem Zutritt atmosphärischer Schädlichkeiten zu schützen. Vor der Weiterbehandlung muss dann die Paraffindecke durch Toluol aufgelöst werden. Selbstverständlich müssen die Präparate im Dunkeln gehalten werden.

---

*) Klönne und Müller, Berlin, liefern dieselben nach Ehrlich's Vorschrift.

β) Die Fixation des Trockenpräparates.

Alle beim Blut anwendbaren Färbungsmethoden erfordern Fixierung der Eiweisskörper das Blutes. Eine allgemeine Vorschrift für die Fixation lässt sich nicht geben, da deren Intensität abhängig von der gewählten Färbungsart gemacht werden muss. Für die Färbung in einfach wässerigen Lösungen, z. B. in Triacidlösung, genügen verhältnismässig geringe Grade der Härtung, die sich schon durch eine kurze und nicht zu intensive Einwirkung verschiedener Agentien erzielen lässt. Für andere Methoden, bei denen starke Säurelösungen oder solche, die freies Alkali enthalten, angewendet werden, ist es jedoch notwendig, durch weit stärkere Einwirkung der Fixationsmittel die Structur zu festigen. Aber auch hier ist ebenso vor einem Zuviel, als vor einem Zuwenig zu warnen. Es ist ja leicht, bei der geringen Zahl der zur Verwendung kommenden Farblösungen für jede das Optimum zu erproben.

Folgende Fixationsmittel kommen in Betracht:

1. Die trockene Hitze.

Man bedient sich zur Anwendung derselben einer einfachen Kupferplatte auf einem Stativ, unter deren einem Ende eine Bunsenflamme brennt. Nach längerer Einwirkung der Flamme ist eine gewisse Constanz in der Temperatur der Platte erzielt, natürlich derart, dass die der Flamme nächsten Teile am heissesten, die entfernteren weniger heiss sind. Durch Auftropfen von Wasser, Toluol, Xylol u. ä. kann man ziemlich leicht diejenigen Punkte ermitteln, wo die Platte etwa den Siedepunkt der betreffenden Flüssigkeit besitzt.

Viel zweckmässiger ist der von den Chemikern vielfach benützte Viktor Meyer'sche Apparat. Dieser stellt in einer für unsere Zwecke geeigneten Modification einen kleinen Kupferkessel dar, dessen Decke eine dünne, nur von der Öffnung für das Siederohr durchbrochene Kupferplatte bildet. Lässt man in diesem Kessel kleine Mengen von Toluol einige Minuten sieden, so nimmt auch bald die Kupferplatte selbst etwa eine Temperatur von 107—110° an.

Für die gewöhnlichen Färbungsmittel (in wässerigen Lösungen) ist es ausreichend, die lufttrockenen Präparate für eine halbe bis zwei Minuten einer Temperatur von ca. 110° auszusetzen. Für differente Farbengemische, z. B. das Eosin-Aurantia-Nigrosin-Gemisch, ist jedoch eine Einwirkung von zwei Stunden oder die höherer Temperaturen notwendig.

2. Chemische Mittel.

a) Um eine gute Triacidfärbung zu erhalten, kann man nach Nikiforoff die Präparate in einem Gemisch von Alkohol absolutus und

Aether zu gleichen Teilen zwei Stunden lang härten. Doch wird die Schönheit der durch Hitze fixierten Präparate nicht ganz erreicht.

b) Absoluter Alkohol fixiert die Trockenpräparate schon innerhalb fünf Minuten ausreichend, um sie nachher mit der Chenzinsky'schen Lösung oder Haematoxylin-Eosinlösung färben zu können. In manchen Fällen, in denen die Untersuchung besonders schnell geschehen soll, ist es vorteilhaft, in einem Reagenzglas das getrocknete Präparat eine Minute in Alkohol absolutus zu sieden.

c) Formol ist zuerst von Benario in 1$^{0}/_{0}$ alkoholischer Lösung zur Fixation von Blutpräparaten verwendet worden. Die Fixation ist in einer Minute vollendet und ermöglicht auch die Darstellung der Granulationen. Besonders empfiehlt Benario diese Fixation für Haematoxylin-Eosinfärbung.

Es ist selbstverständlich, dass diese Methoden nur für die Blutuntersuchung im allgemeinen als die geeignetsten bezeichnet werden sollen. Für specielle Zwecke, z. B. die Darstellung von Mitosen, Blutplättchen u. a., können auch die anderen üblichen Fixierungsmittel: Sublimat, Osmiumsäure, Sol. Flemming u. s. w., mit Vorteil verwendet werden.

γ) Die Färbung des Trockenpräparates.

Die Färbungsmethoden kann man je nach dem Zweck, den sie verfolgen, classificieren.

Wir wenden zunächst solche an, die einfache Übersichtsbilder zur schnellen Orientierung zu liefern bestimmt sind. Für diese sind solche Lösungen, die gleichzeitig das Haemoglobin und die Kerne färben, ausreichend (Haemotoxylin-Eosin, Haemotoxylin-Orange).

Ferner wird zuweilen eine Färbung wünschenswert, die nur eine bestimmte specifische Zellart, z. B. die eosinophilen Zellen, die Mastzellen, Bacterien, charakteristisch hervorhebt, „singuläre Färbung", die nach dem Princip der maximalen Entfärbung erzielt wird (cf. E. Westphal).

Schliesslich haben wir die panoptische Färbung, d. h. solche Färbungen, die möglichst viele Elemente, und zwar in möglichst verschiedenen Farben hervortreten lassen. Diese Färbungsmethoden beanspruchen natürlich für eingehendere Untersuchungen ein besonderes Interesse. Wenn ihre Anwendung auch die Betrachtung der Präparate durch stärkere Vergrösserungen voraussetzt, so gewinnen wir dafür eine auf keine andere Weise im selben Grade erreichbare Analyse der Blutbefunde. Man wird also, um recht weitgehende Differenzierung zu erzielen, sich im allgemeinen nicht mit einer Doppelfärbung begnügen, sondern mindestens drei möglichst von einander differente Farben zur Anwendung bringen. Früher hat man fast allgemein dieses Ziel auf dem Wege der successiven Fär-

bung zu erreichen gesucht. Doch weiss jeder, der dieser Methoden sich bedient hat, wie schwer es ist, mit ihnen constante Resultate zu erzielen, die selbst durch die genaueste Beobachtung der detaillierten Vorschriften über die Dauer der Einwirkung und die Concentration der Farblösung nicht verbürgt werden.

Dem gegenüber bietet die Methode der gleichzeitigen Combinationsfärbung unleugbare technische Vorteile, die ihr schon an und für sich eine grosse Bedeutung für die Fortentwicklung der Histologie verleihen. Da jedoch über das Princip derselben vielfach Unklarheiten herrschen, sei es hier gestattet, in kurzen Zügen die Theorie der differentiellen Simultanfärbung auseinanderzusetzen.

Wir gehen hierzu von einem möglichst einfachen Beispiel aus: der Anwendung des Picrocarmins, d. h. eines Gemisches von neutralem Carmin-Ammoniak und pikrinsaurem Salz. Färbt man mit einer Carminlösung protoplasmareiche Gewebe, so färbt das Carmin ziemlich diffus, allerdings unter deutlicher Hervorhebung der Kerne. Fügt man aber einer gleich concentrierten Lösung pikrinsaures Ammoniak hinzu, so gewinnt die Färbung ausserordentlich an Distinction, indem nun gewisse Teile rein gelb, andere rein rot werden. Das bekannteste Beispiel ist die Färbung des Muskels durch Picrocarmin, bei welcher die Muskelsubstanz rein gelb, die Kerne rot erscheinen. Fügt man aber statt des pikrinsauren Ammonsalzes einen anderen Nitrofarbstoff hinzu, welcher mehr Nitrogruppen enthält als die Pikrinsäure, beispielsweise das Ammonsalz des Hexanitrodiphenylamin, so wird die Carminfärbung völlig aufgehoben; es färben sich alle Teile rein in den Ton des Aurantia, völlig unabhängig davon, wie lange die Dauer der Färbung bemessen ist. Die Erklärung dieser Erscheinung liegt auf der Hand: Das Myosin hat eine grössere Verwandtschaft zum pikrinsauren Ammoniak als zum Carminsalz und verbindet sich deshalb aus einem Gemisch von beiden Componenten mit dem gelben Farbstoff. Durch diese Verbindung wird er ausser Stande gesetzt, auch noch Carmin chemisch zu fixieren. Die Kerne haben wiederum eine grössere Verwandtschaft zum Carmin und färben sich daher bei diesem Process rein rot. Setzt man aber zu der Carminlösung Nitrofarbstoffe, die grössere chemische Affinität zu allen Geweben und auch zu den Kernen haben, so wird die Wirkungssphäre des Carmins immer mehr eingeengt und schliesslich bei dem Zusatz des stärkst wirkenden Nitrokörpers, der Hexanitroverbindung, ganz aufgehoben. Anders verhält sich allerdings das Bindegewebe, die Knochensubstanz und entsprechende Gewebe gegenüber dem Picrocarmingemisch, indem hier die diffuse Färbung ausschliesslich von der Concentration des Carmins abhängt und gar nicht durch die Anwendung eines chemischen Gegenmittels beeinflusst wird. Es gelingt nur auf dem Wege der Verdünnung, diese Färbung zu be-

schränken, nicht aber durch den Zusatz von entgegengesetzten Farbstoffen. Wir haben also die letztere Art der Gewebsfärbung nicht als eine chemische Bindung, sondern als eine mechanische Anziehung der Farbe seitens des Gewebes anzusehen. Wir können auch sagen: man erkennt chemische Färbungen daran, dass sie auf chemische Gegenmittel, mechanische Färbungen, dass sie auf physikalische Modificationen reagieren, selbstverständlich immer unter der Voraussetzung, dass rein neutrale Farblösungen zur Anwendung kommen, und dass alle Zusätze, die wie Alkalien und Säuren das chemische Verhalten des Gewebes ändern, ausgeschlossen sind, ebenso wie alle anderen Zusätze, die die Verwandtschaft des Farbstoffes zu den Geweben erhöhen oder beschränken. Eine weitere Consequenz dieser Anschauung ist auch, dass alle Doppelfärbungen, die durch successive Färbung erreicht werden können, zweckmässig durch gleichzeitige Combinationsfärbung zu ersetzen sind, wenn die chemische Natur des Färbungsvorganges feststeht. Im Gegensatz hierzu spielen bei allen Doppelfärbungen, die ausschliesslich auf dem Wege der successiven Färbung zu erreichen sind, mechanische Momente mit.

Für die Färbung des Bluttrockenpräparates handelt es sich ausschliesslich um rein chemische Färbungsvorgänge, und daher ist hier die Anwendung der polychromatischen Combinationsfärbung in allen Fällen möglich.

Folgende Combinationen sind für das Blut möglich:

1. Combinationsfärbung mit sauren Farbstoffen. Das bekannteste Beispiel hiefür ist das Eosin-Aurantia-Nigrosingemisch, in dem sich das Haemoglobin orange, die Kerne schwarz und die acidophilen Granulationen in rotem Farbenton tingieren.

2. Gemische basischer Farbstoffe: Es gelingt ohne weiteres, Gemische zu construieren, die aus zwei Farbbasen bestehen. Als geeignet sind besonders zu erwähnen das Fuchsin, Methylgrün, Methylviolett, Methylenblau. Dagegen ist die Construction eines Gemisches aus drei Farbbasen ziemlich schwer und erfordert genaue Berücksichtigung quantitativer Verhältnisse. Zu solchen Gemischen lassen sich verwenden: Fuchsin, Bismarckbraun, Chromgrün.

3. Neutrale Gemische. Diese spielen, nachdem sie zuerst durch Ehrlich in die Bluthistologie eingeführt worden sind, in neuester Zeit auch in der allgemeinen Histologie eine bedeutende Rolle und verdienen vor allen anderen erhöhte Beachtung.

Die neutrale Färbung beruht auf der Thatsache, dass fast alle basischen Farbstoffe (i. e. Salze der Farbbasen, z. B. essigsaures Rosanilin) mit sauren Farbstoffen (i. e. Salzen der Farbsäuren, z. B. pikrinsaures Ammoniak) zu Verbindungen zusammentreten, die, wie das pikrinsaure

Rosanilin, als neutrale Farbstoffe zu bezeichnen sind. Die Anwendung derselben wird in hohem Masse dadurch erschwert, dass sie im Wasser äusserst schwer löslich sind. Eine praktische Verwendung konnten sie daher erst finden, als Ehrlich nachgewiesen hatte, dass bestimmte Reihen der neutralen Farbstoffe in einem Überschuss der sauren Farbstoffe leicht löslich sind und so die Herstellung beliebig concentrierter, leicht haltbarer Lösungen ermöglicht wird. Von den basischen Farbstoffen, die hierzu geeignet sind, sind es besonders gewisse Farbstoffe, die die sogenannte Ammoniumgruppe enthalten, besonders das Methylgrün, das Methylenblau, das Amethystviolett*) (Tetraaethylsafraninchlorid) und in gewissem Masse auch Pyronin, Rhodamin. Im Gegensatz hierzu sind mit der erwähnten Ausnahme des Methylgrün die Glieder der Triphenylmethanreihe, z. B. Fuchsin, Methylviolett, Bismarckbraun, Phosphin, die Indazine im allgemeinen weniger für den Zweck geeignet. Von den sauren Farbstoffen sind es insbesondere leicht lösliche Salze der Polysulfosäuren, die für die Bildung löslicher neutraler Farbstoffe geeignet sind, während es die Salze der Carbonsäuren und die anderen sauren Phenolfarbstoffe nur in geringerem Masse sind; am allerwenigsten aber die Nitrofarbstoffe. Zu erwähnen sind besonders aus der Reihe der sauren Farbstoffe, die zur Herstellung neutraler Verwendung finden können: das Orange G, das Säurefuchsin, das Narceïn (ein leicht löslicher, gelber Farbstoff, das Natriumsalz der Sulfanilsäurehydrazo-β-naphtolsulfosäure).

Lässt man also z. B. in eine Lösung von Methylgrün tropfenweise eine Lösung von saurem Farbstoff, z. B. Orange G, einträufeln, so entsteht zunächst eine grobe Fällung, die sich bei weiterer Zufügung der Orangelösung völlig auflöst; und zwar werden die Lösungen in zweckmässigster Weise so bereitet, dass nicht mehr Orange zugefügt wird, als zur völligen Auflösung notwendig ist. Eine derartig hergestellte Lösung ist der Typus einer einfachen neutralen Farbstofflösung. Chemisch lässt sich das angeführte Beispiel so erklären, dass in diesem Gemisch alle drei basischen Gruppen des Methylgrün mit dem sauren Farbstoff verbunden sind, dass wir es also mit einer **triaciden** Verbindung des Methylgrün zu thun haben.

Einfache neutrale Gemische, die einen Componenten gemeinschaftlich haben, lassen sich ohne weiteres mit einander combinieren. Es ist dies eine sehr wichtige Thatsache für die praktisch so wertvolle Dreifachfärbung. Diese kann man nur erreichen, indem man zwei einfache, d. h. aus zwei Componenten bestehende Neutralgemische unter einander vermischt; eine chemische Zersetzung ist dabei nicht zu befürchten. So gelangt man ohne weiteres zu den praktisch bedeutsamen Färbeflüssigkeiten, die drei

---

*) Badische Anilin- und Sodafabrik, Kalle & Comp.

und mehr Farben enthalten. Theoretisch sind besonders zwei Möglichkeiten solcher Combinationen vorhanden:

1. Farbstoffgemische aus 1 sauren und 2 basischen Farbstoffen,
z. B. Orange — Amethyst — Methylgrün;
Narcein — Pyronin — Methylgrün;
Narcein — Pyronin — Methylenblau.

2. Farbstoffgemische aus 2 Säuren und 1 Base, insbesondere das später ausführlich zu beschreibende Gemisch von
Orange G — Säurefuchsin — Methylgrün;
ferner Narcein — Säurefuchsin — Methylgrün;
und die entsprechenden Combinationen mit Methylenblau und Amethystviolett.

Die Bedeutung dieser neutralen Farblösungen beruht darauf, dass derartige neutrale Gemische bestimmte Dinge isoliert färben, die von den einzelnen Componenten durchaus nicht dargestellt werden können, und die wir deshalb als neutrophile bezeichnen.

Elemente, die, wie die Nucleïnsubstanzen, zu basischen Farbstoffen Verwandtschaft haben, färben sich in derartigen neutralen Gemischen rein in der Nuance des basischen Farbstoffes, acidophile Elemente in einem der beiden sauren Farbstoffe, während diejenigen Gewebsteile, welche durch bestimmte Gruppen gleichzeitig Verwandtschaft zu sauren und basischen Farbstoffen besitzen, den Complex des neutralen Farbstoffes als solchen anziehen und demnach sich im Mischton desselben färben.

In einem gewissen Gegensatze zu den gewöhnlichen Farbstoffmischungen stehen die Eosin-Methylenblaucompositionen insofern, als es bei ihnen möglich ist, wenigstens für kurze Zeit wirksame Farbstofflösungen zu erhalten, in denen bei einem Überschuss des basischen Methylenblau genügend Eosin in Lösung ist, dass beide zur Geltung kommen können. Ein Übelstand derartiger Mischungen ist aber der, dass in ihnen äusserst leicht sich Niederschläge bilden, die das Präparat leicht ganz unbrauchbar machen. Diese Gefahr ist besonders bei frisch bereiteten Lösungen, in denen die Componenten eben erst zusammengegossen sind, am grössten, während bei Lösungen, die, wie die Chenzinsky'sche, länger brauchbar erhalten werden können, dies weniger der Fall ist. Dementsprechend färben aber auch frische Lösungen weit intensiver und vielfältiger als die alten und verdienen daher in besonderen Fällen angewendet zu werden (s. S. 29, 5). Ist die Färbung gelungen, so ist das Bild äusserst instructiv. Die Kerne sind blau, das Haemoglobin rot, die neutrophile Körnung violett, die acidophile rein rot, die Mastzellenkörnung intensiv blau; eines der schönsten mikroskopischen Bilder, das man sehen kann.

Für die **praktische** Verwendung kommen ausser der weiter unten beschriebenen Jod- und Jod-Eosinlösung (S. 30 u. 31) besonders zur Geltung:

1. Haemotoxylinlösungen mit Eosin oder Orange G.

Rp. Eosin (cryst.) 0·5
Haematoxylin 2·0
Alkoh. absol.
Aqu. dest.
Glycerin āā. 100·0
Acid. acet. glac. 10·0
Alaun im Überschuss.

Die Lösung muss einige Wochen reifen. Die in Alkohol absolutus oder durch kurze Hitzeeinwirkung fixierten Präparate färben sich in einer halben bis zwei Stunden, und zwar das Haemoglobin und die acidophilen Körner rot, die Kerne in der Farbe des Haematoxylins. Die Farblösung muss sehr sorgfältig abgespült werden.

2. Bei der praktischen Verwendung der Triacidlösung ist besonders zu beachten, dass die Farben, die verwandt werden, chemisch rein sein müssen, worauf zuerst M. Heidenhain hingewiesen hat.*)

Der Vorzug der mit diesen Farbstoffen hergestellten Lösungen erhellt daraus, dass man früher in den weissen Blutkörperchen, besonders in der Gegend der Kerne häufig scheinbar basophile Granulationen beobachten konnte, die selbst von sehr erfahrenen Untersuchern (z. B. Neusser) nicht als Kunstproducte erkannt, sondern als präformiert angesehen und als perinucleäre Gebilde beschrieben wurden. Seit Anwendung der reinen Lösungen kommen diese Dinge, deren Deutung auch uns lange Zeit grosse Schwierigkeiten bereitet hat, nur selten noch zur Erscheinung.

Von den drei Farbstoffen werden nun gesättigte wässerige Lösungen hergestellt und durch längeres Stehenlassen geklärt. Es werden nun gemischt:

13—14	cm^3	Orange G-Lösung
6—7	„	Säure-Fuchsinlösung.
15	„	Aqu. dest.
15	„	Alkohol
12·5	„	Methylgrün
10	„	Alkohol
10	„	Glycerin.

Diese werden in der vorgeschriebenen Reihenfolge mit Hülfe ein und desselben Massgefässes abgemessen und vom Zusatz des Methylgrün ab die Flüssigkeit gründlich durchgeschüttelt. Die Lösung ist sofort brauchbar und hält sich für lange Zeit gut. Die Färbung des Blutpräparates

*) Auf M. Heidenhain's Veranlassung hat deshalb die Actiengesellschaft für Anilinfarbstoffe in Berlin die drei Farbstoffe krystallisiert hergestellt.

in Triacid verlangt nur eine geringe Fixation, vgl. S. 22. Die Färbung ist in höchstens fünf Minuten beendet.

Die Kerne sind dann grünlich, die roten Blutkörperchen orange, die acidophile Granulation kupferfarben, die neutrophile violett. Die Mastzellen treten durch „negative Färbung“ als eigentümlich helle, fast weisse Zellen mit blassgrün gefärbter Kernsubstanz deutlich hervor.

Die Triacidfärbung ist also von grosser technischer Bequemlichkeit. Sie ist für gute Übersichtspräparate sehr zu empfehlen; sie ist unentbehrlich in allen Fällen, in denen das Studium der neutrophilen Granulation in Betracht kommt.

3. Basische Doppelfärbung. Gesättigte, wässerige Methylgrünlösung wird mit etwas alkoholischer Fuchsinlösung versetzt.

Die Färbung, die ebenfalls nur geringe Fixation verlangt, ist in wenigen Minuten beendet und färbt die Kerne grün, die roten Blutkörperchen rot, das Protoplasma der Lymphocyten fuchsinfarben. Sie eignet sich daher besonders für Demonstrationspräparate der lymphatischen Leukaemie.

4. Eosin-Methylenblaumischungen, z. B. Chenzinsky'sche Lösung:

conc. wässr. Methylenblaulösung	40 cm^3
$^1/_2$ % Eosinlösung in 70 % Alk.	20 „
Aqua dest.	40 „

Die Lösung ist ziemlich haltbar, vor dem Gebrauch jedoch stets zu filtrieren. Sie verlangt nur eine Fixation des Blutpräparates in Alkohol für 5 Minuten. Dauer der Färbung 6—24 Stunden in luftdicht verschlossenem Blockschälchen in Brutwärme.

Es färben sich die Kerne und die Mastzellengranulation intensiv blau, Malariaplasmodien zart himmelblau, die roten Blutkörperchen und die eosinophile Granulation schön rot.

Daher empfiehlt sich diese Lösung besonders zum Studium der Kernverhältnisse, der baso- und eosinophilen Körnelungen, und man verwendet sie mit Vorliebe bei anaemischem Blut, sowie bei der lymphatischen Leukaemie.

5. 10 cm^3 1procentige wässerige Eosinlösung werden mit 8 cm^3 Methylal und 10 cm^3 einer gesättigten wässerigen Lösung von Methylenblau medicinale gemengt und sofort verwendet, vgl. S. 27 u. Färbungsdauer 1, höchstens 2 Minuten. Die Färbung gelingt in charakteristischer Weise nur an sehr sorgfältig durch Hitze fixierten Präparaten. Es färbt sich dabei die Mastzellenkörnung rein blau, die eosinophile rot, die neutrophile im Mischton.

Bevor wir zur Darstellung der Histologie des Blutes übergehen, seien noch zwei wichtige Methoden geschildert, zu denen das Bluttrockenpräparat direct, ohne vorangegangene Fixation, verwendet werden kann: 1. der Nachweis von Glycogen im Blut; 2. die mikroskopische Prüfung der Verteilung des Alkali im Blut.

1. Glycogennachweis im Blut.

Diese kann in zweierlei Weise ausgeführt werden. Das ursprüngliche Verfahren bestand darin, dass man das Präparat in einem Tropfen dicker, geklärter Jodgummilösung unter das Mikroskop brachte, wie es von Ehrlich schon für den Glycogennachweis empfohlen wurde. Noch besser ist aber folgende Methode: Man legt das Präparat in ein geschlossenes, Jodkrystalle enthaltendes Gefäss, in dem es binnen wenigen Minuten eine dunkelbraune Farbe annimmt, und bettet es dann mit Hülfe einer gesättigten Laevuloselösung, die bekanntlich einen sehr hohen Brechungsindex besitzt, ein. Zur Conservierung derartiger Präparate ist die Umrahmung mit Hülfe eines Deckglaskittes notwendig.

Bei der Anwendung beider Methoden treten die roten Blutkörperchen, die die Jodfärbung angenommen haben, hervor, ohne irgendwelche morphologische Veränderungen zu erleiden. Die weissen Blutkörperchen sind nur sehr schwach gefärbt. Dagegen werden alle glycogenhaltigen Teile, sei es, dass das Glycogen innerhalb der weissen Blutkörperchen enthalten ist, oder extracellulär in den Zerfallskörperchen sich vorfindet, durch eine schöne mahagonibraune Farbe scharf charakterisiert. Besonders wegen der stark aufhellenden Wirkung des Laevulosesyrups ist die zweite Modification der Methode zu empfehlen, während bei der Anwendung der Jod-Gummilösung ein geringerer Glycogengehalt der Zellen durch die opake Beschaffenheit des Gummis, zuweilen auch durch dessen eigene Färbung der Beobachtung sich entziehen kann. Es dürfte sich dabei empfehlen, diese zweite schärfere Untersuchungsmethode in ausgedehntem Massstabe bei der Untersuchung von Diabetesfällen und anderen Erkrankungen heranzuziehen.*)

2. Die mikroskopische Prüfung der Verteilung des Alkali im Blut.

Diese Methode beruht auf einem von Mylius zum Nachweis von Alkaligehalt des Glases ausgearbeiteten Verfahren. Das Jodeosin ist eine in Wasser mit roter Farbe leicht lösliche Verbindung, die sich in Aether,

---

*) Diese Methode ist auch für den Nachweis von Glycogen in Secreten ausserordentlich zu empfehlen, z. B. zeigt gonorrhoischer Eiter stets eine erhebliche Glycogenreaction der Eiterzellen; ausserdem findet es sich in Zellen, die aus Tumoren stammen, sei es, dass dieselben in Exsudaten vorhanden, sei es, dass dieselben durch Abstrich gewonnen sind.

Chloroform, Toluol nicht löst. Im Gegensatz hierzu ist die freie Farbsäure, wie sie aus dem Salz durch Ansäuern der Lösung ausgefällt wird, in Wasser nur sehr schwer löslich, dagegen in organischen Lösungsmitteln sehr leicht, derartig, dass sie beim Schütteln vollkommen in die ätherischen Lösungsmittel unter Gelbfärbung übergeht. Lässt man eine derartige Lösung auf Glasflächen fallen, auf denen sich durch Zersetzung des Glases Alkalibeschläge gebildet haben, so treten diese infolge Bildung der intensiv gefärbten Salzverbindung durch schöne Rotfärbung hervor.

Bei der Anwendung auf das Blut müssen natürlich alle zur Färbung dienenden Gefässe, auch die Deckgläschen, durch vorhergehende Anwendung von Säuren von etwa anhaftenden Salzbeschlägen gereinigt sein. Es wird das trockene Präparat unmittelbar nach der Gewinnung in ein Glasgefäss geworfen, welches eine Chloroform- oder Chloroform-Toluollösung von freiem Jodeosin enthält. In solcher wird es binnen kurzer Zeit dunkelrot. Es wird dann schnell in ein anderes Gefäss mit reinem Chloroform übertragen, dasselbe noch einmal gewechselt und sodann das Präparat noch feucht von Chloroform in Canadabalsam gebettet. In derartigen Präparaten haben die morphotischen Elemente ihre Form vollkommen unversehrt erhalten. Das Plasma weist eine deutlich rote Farbe auf, während die roten Blutkörperchen keinen Farbstoff aufgenommen haben. Die weissen Blutkörperchen zeigen eine rote Färbung des Protoplasmas, aus dem die Kerne, weil ungefärbt, als Lücken hervortreten (*negative Kernfärbung*). Die Zerfallskörperchen zeigen intensive Rotfärbung, ebenso auch das sich bildende Fibrin. Diese Färbungen sind ausserordentlich instructiv und zeigen vielfach Feinheiten, die bei den anderen Präparationsmethoden, welche mehr auf die Schönheit der Bilder abzielen, nicht zu Tage treten. Gerade auch in der Beziehung ist das Studium dieser Präparate von grösstem Werte, dass sie die Artefacte des Trockenpräparates und jeden Kunstfehler in der zuverlässigsten Weise hervortreten lassen und so eine Art Selbstcontrole ermöglichen. Der wissenschaftliche Wert dieser Methode besteht darin, dass sie uns über die Topik der Alkaliverteilung des Blutes auf seine einzelnen Elemente Aufschluss giebt. Es scheint, dass freies, auf Jodeosin reagierendes Alkali nicht in den Kernen vorhanden ist; diese müssen demnach neutral oder sauer reagieren. Dagegen ist das Protoplasma der Leucocyten stets alkalisch, und zwar weist den stärksten Alkaligehalt das Protoplasma der Lymphocyten auf. Auch auf die starke Alkalinität der Blutplättchen machen wir hier besonders aufmerksam.

B. Normale und pathologische Histologie des Blutes.

Im technisch zureichenden Trockenpräparat bewahren die **roten Blutkörperchen** ihre natürliche Grösse und Form und lassen auch deutlich ihre Dellung erkennen. Sie stellen isolierte, runde, homogene Ge-

bilde von ca. 7·5 μ im Durchmesser dar. Am intensivsten sind sie in einer breiten peripherischen Schicht gefärbt, am schwächsten in dem der Delle entsprechenden Centrum. Bei allen oben angegebenen Färbungen wird das Stroma gar nicht gefärbt, sondern ausschliesslich das Haemoglobin zieht die verwandten Farbstoffe an, so dass schon die Intensität der Färbung dem Geübten einen Anhaltspunkt für den Haemoglobingehalt der einzelnen Zelle bildet, einen bessern als die natürliche Haemoglobinfärbung im frischen Präparat. Haemoglobinarme Blutkörperchen sind äusserst leicht durch die schwächere Färbung, namentlich durch die noch grössere Helligkeit der centralen Zone zu erkennen. In etwas höheren Graden stellen sie durch die alleinige Färbung der Peripherie Gebilde dar, die Litten sehr zutreffend als „Pessarformen" bezeichnet hat. Die schwächere Färbbarkeit eines roten Blutkörperchens kann nicht, wie E. Grawitz annimmt, durch eine geringere Affinität des vorhandenen Haemoglobins zum Farbstoff erklärt werden. Derartige qualitative Änderungen des Haemoglobins, die sich in einem veränderten Verhalten gegenüber den Farbstoffen ausdrückt, giebt es überhaupt nicht, auch nicht in anaemischem Blut. Wenn sich in diesem die Blutscheiben geringer färben, so beruht dies ausschliesslich auf der geringeren Haemoglobinmenge.

Eine Verringerung des Haemoglobingehaltes kann man auf solche Weise in allen anaemischen Zuständen, besonders in den posthaemorrhagischen, secundären und chlorotischen feststellen. Dagegen findet man bei der perniciösen Anaemie, worauf wohl zuerst Laache aufmerksam gemacht hat, einen erhöhten Haemoglobingehalt der einzelnen Scheibe.

Um die pathologischen Verhältnisse richtig zu würdigen, muss man sich stets erinnern, dass schon im normalen Blut die einzelnen roten Blutkörperchen einander durchaus nicht gleichwertig sind. Fort und fort wird physiologisch ein Teil der Zellen verbraucht und durch neue ersetzt. Jeder Blutstropfen enthält mithin die verschiedensten Alterstufen fertiger Erythrocyten nebeneinander. Es ist leicht einzusehen, dass demnach auch Schädigungen, die das Blut betreffen — wenn ihre Intensität ein gewisses Mass nicht übersteigt — nicht auf alle roten Blutkörperchen gleichmässig wirken können. Diejenigen Elemente, die am wenigsten widerstandsfähig sind, d. h. die ältesten, werden unter dem Einfluss von Schädlichkeiten zu Grunde gehen, auf welche andere lebenskräftigere zweckmässig reagieren.

Zu derartigen Reizen mässiger Intensität gehört ohne Zweifel die anaemische Beschaffenheit des Blutes als solche, deren Wirkung nach dieser Richtung man am besten in Fällen von acuter posthaemorrhagischer Anaemie untersucht.

In allen anaemischen Zuständen beobachten wir einige charakteristische Veränderungen der Blutscheibe.

A. Die anaemische oder polychromatophile Degeneration. Diese zuerst von Ehrlich beschriebene, von Gabritschewski später mit dem zweiten Namen belegte Veränderung der roten Blutkörperchen ist ausschliesslich am gefärbten Präparat erkennbar. Sie besteht darin, dass die roten Blutscheiben, die sich gewöhnlich normaler Weise im reinen Haemoglobinton färben, nunmehr eine Mischfarbe annehmen. Z. B. sind in Präparaten normalen Blutes, die mit Haematoxylin-Eosinmischung gefärbt sind, die roten Blutkörperchen rein rot. Betrachtet man aber mit der gleichen Lösung gefärbte Präparate vom Blute einer chronischen Anaemie, in welcher leicht alle Grade der fraglichen Degeneration vorkommen, so sieht man rote Scheiben mit einem leisen Stich ins Violette; in der Mitte stehen solche, die nur als blaurot richtig zu bezeichnen sind, und am Ende der Reihe Gebilde, die, ziemlich intensiv blau gefärbt, kaum noch eine Spur rötlichen Scheines erkennen lassen und auch durch ihre eigentümlich zerklüfteten Umrisse ohne Zwang als absterbende Elemente gedeutet werden.

Ehrlich hat die Theorie aufgestellt, dass dieses auffallende Verhalten gegenüber den Farbstoffen ein allmähliches Absterben der roten Blutkörperchen, und zwar der älteren Formen andeutet, die zu einer Coagulationsnekrose des Discoplasma führe. Dieses belädt sich dabei, wie es bei der Coagulationsnekrose der Fall ist, mit Eiweissstoffen des Blutes und gewinnt dadurch die Fähigkeit, sich mit Kernfarbstoffen zu verbinden. Gleichzeitig verliert das Discoplasma seine Fähigkeit, das Haemoglobin innerhalb seiner Grenzen zurückzuhalten, und giebt es entsprechend den Veränderungen in immer erhöhtem Masse an die Blutflüssigkeit ab. Damit verliert die Scheibe auch immer mehr die specifische Haemoglobinfärbung.

Von verschiedenen Seiten, insbesondere zuerst von Gabritschewski, nachher von Askanazy, Dunin u. A., ist gegen diese Anschauungen Widerspruch erhoben worden. Die polychromatophilen Scheiben seien nicht absterbende Gebilde, sondern entsprächen im Gegenteil jungen Elementen. Massgebend für diese Auffassung war insbesondere der Umstand, dass bei gewissen Anaemien die Vorstufen der kernhaltigen roten Blutkörperchen vielfach in ihrem Leibe polychromatisch sind.

Bei der grossen theoretischen Bedeutung, die diesem Gegenstande zukommt, seien die Gründe, die für den Degenerationscharakter dieser Veränderung sprechen, hier kurz angeführt.

1. Das Aussehen derjenigen Erythrocyten, die die höchsten Grade der Polychromatophilie aufweisen. Durch die Zerklüftung ihrer Begrenzungen erscheinen sie jedem in der Beurteilung morphologischer Verhältnisse geübten Auge gleichsam in der Auflösung begriffen, als ausgesprochenste Degenerationsformen.

2. Die Thatsache, dass man sie im Thierexperiment z. B. durch Inanition in erheblicher Zahl im Blute auftreten lassen kann, also gerade in Zuständen, bei denen von einer Neubildung roter Blutkörperchen am wenigsten die Rede sein kann.

3. Die klinische Erfahrung, dass man nach acuten Blutverlusten beim Menschen schon innerhalb der ersten 24 Stunden diese Färbungsanomalie an zahlreichen Zellen beobachten kann, während nach unseren, in diesem Punkte sehr umfangreichen, mehrere hundert Fälle betreffenden und mit erhöhter Sorgfalt ausgeführten Untersuchungen man in dieser Frist keine kernhaltigen roten Blutkörperchen beim Menschen findet.*)

4. Häufig lassen kernhaltige rote Blutkörperchen, besonders Megaloblasten die polychromatophile Degeneration erkennen. Das ist eine so leicht festzustellende Thatsache, dass sie selbst einem ungeübten Beobachter nicht leicht entgehen kann, und sie war auch Ehrlich, der diesen Verhältnissen seine Aufmerksamkeit zuerst zugewendet hatte, genügend bekannt. Massgebend für ihre Deutung war aber der Umstand, dass gerade die Typen der normalen Regeneration, die Normoblasten, für gewöhnlich frei von polychromatophiler Degeneration sind; ebenso auch die kernhaltigen roten Blutkörperchen von Tieren. Wenn Askanazy behauptet, dass die kernhaltigen roten Blutkörperchen des Knochenmarkes, welches er in einem Falle von Empyem sofort nach der Rippenresection untersuchen konnte, sämtlich Polychromatophilie zeigten, so hängt dies vielleicht mit Besonderheiten dieses Falles zusammen oder mit der Unsicherheit der angewendeten Färbungsmethode: Eosin-Methylenblaufärbung, die gerade nach dieser Richtung als sehr unzuverlässig zu bezeichnen ist, indem leicht Überfärbungen nach Blau hin vorkommen. (Wir raten ausdrücklich, zum Studium der anaemischen Degeneration sich der Triacidlösung oder des Haematoxylin-Eosingemisches zu bedienen.)

Nach dem Angeführten halten wir in Übereinstimmung mit neueren Arbeiten von Pappenheim, Maragliano daran fest, dass die Erscheinung der Polychromatophilie ein Zeichen der Degeneration der von ihr betroffenen Zellen ist. Das Vorkommen von derartig veränderten Erythroblasten muss darauf zurückgeführt werden, dass diese Elemente bei schweren Schädigungen des Blutlebens nicht als normale produciert werden, sondern schon von Beginn an krankhaft verändert sind. Analogien hierzu finden sich ja in der allgemeinen Pathologie in genügender Anzahl.

*) Wenn im Gegensatz hierzu Dunin ein Vorkommen von kernhaltigen roten Blutkörperchen innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Blutverlust als etwas Normales, der Regel Entsprechendes bezeichnet, so müssen wir eine solche Anschauung als den Thatsachen nicht entsprechend bezeichnen und können nur zugeben, dass einmal ein einzelner Fall eine derartige Rarität darbieten kann.

B. Eine zweite Veränderung, die wir bei den roten Blutkörperchen der Anaemieen finden, ist die Poikilocytose. Mit diesem Namen ist eine Veränderung belegt, die das mikroskopische Blutbild dadurch erfährt, dass neben den normal grossen roten Blutkörperchen in der Mehr- oder Minderzahl sich grössere, kleinere und kleinste rote Elemente finden. Man findet übergrosse Zellen bei der Biermer'schen Anaemie, worauf zuerst Laache aufmerksam gemacht hat, und was seither allgemein bestätigt worden ist; dagegen bei allen anderen, schweren oder mittelschweren anaemischen Zuständen verringert sich durchweg Volumen und Haemoglobingehalt der roten Blutkörperchen. Dieser Widerspruch, den Laache zuerst betont hat, aber nicht hat erklären können, hat seine befriedigende Lösung in Ehrlich's Untersuchungen über die kernhaltigen Vorstufen der Megalocyten und Normocyten (s. u.) gefunden.

Noch vielgestaltiger wird das Blutbild der Anaemien dadurch, dass die verkleinerten Zellen auch nicht die normale Gestalt bewahren, sondern die bekannten unregelmässigen Formen: Birnen-, Luftballon-, Schiffchen-, Hantelformen annehmen. Dabei sieht man an guten Trockenpräparaten, dass selbst die kleinsten Formen gewöhnlich noch die centrale Dellung zeigen. Eine Ausnahme hiervon bilden die sogenannten „Microcyten", kleine kugelige Gebilde, denen man in der ersten Zeit der mikroskopischen Haematologie besondere Bedeutung für die schweren Anaemieen beigemessen hat. Dieselben sind jedoch nichts anderes als Contractionsformen der Poikilocyten; oder mit anderen Worten, die Mikrocyten verhalten sich zu den Poikilocyten wie die Stechapfelformen zu den normalen roten Blutkörperchen. Dementsprechend findet man auch im Trockenpräparat nur selten Microcyten, während sie im feuchten Präparat bei längerer Beobachtung sehr bald zu sehen sind.

Von Bedeutung ist es ferner zu wissen, dass die Poikilocyten in frischem Blut gewisse Bewegungen erkennen lassen, die schon vielfach zu Täuschungen Anlass gegeben haben. So wurden die Poikilocyten im Anfang der Forschung für die Erreger der Malaria gehalten; etwas grössere Formen wurden noch in neuerer Zeit von Klebs, Perles als Amoeben und ähnliche Gebilde gedeutet. In Übereinstimmung mit Hayem, der diese Formen als Pseudoparasiten schon von Anfang an beschrieben hat, ist davor zu warnen, einen parasitären Charakter dieser Gebilde anzunehmen.

Die Entstehung der Poikilocytose, die früher vielfach zu Discussionen Veranlassung gegeben hat, wird jetzt wohl allgemein so gedeutet, wie es von Ehrlich geschehen ist. Schon aus der Thatsache, dass es durch vorsichtige Erhitzung in jedem Blute gelingt, Poikilocytose experimentell zu erzeugen, wird man zu der Annahme gedrängt, dass die Poikilocyten Producte einer Fragmentation der roten Blutkörperchen sind

(„Schistocyten“, Ehrlich). Dem entspricht es auch, dass selbst die kleinsten Fragmente im Trockenpräparat die Dellenform zeigen; denn sie enthalten auch das specifische Protoplasma der Blutscheibe, das Discoplasma, „dem die Tendenz innewohnt, im Ruhezustand die typische Dellenform anzunehmen“.

Sonstige qualitative Veränderungen des Protoplasmas der Poikilocyten werden auch durch Färbung nicht nachweisbar. Man kann ihnen deshalb volle Functionsfähigkeit beimessen und ihre Entstehung als eine zweckmässige Reaction gegen die Verminderung der Blutkörperchenzahl auffassen. Denn durch den Zerfall eines grösseren Blutkörperchens in eine Reihe homologer kleinerer wird die respirierende Oberfläche erheblich vergrössert.

C. Eine dritte Abweichung im morphologischen Verhalten, die anaemisches Blut bei höheren Graden der Krankheit zu zeigen pflegt, ist das Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen.

Ohne an dieser Stelle auf die letzten Fragen über die Entstehung der Blutelemente eingehen zu wollen, müssen wir den gegenwärtigen Stand der Lehre von den kernhaltigen roten Blutkörperchen kurz kennzeichnen.

Seit den grundlegenden Arbeiten von Neumann und Bizzozero sind als die Jugendformen der normalen roten Blutkörperchen kernhaltige Gebilde allgemein anerkannt. Hayem's Theorie dagegen, die die Entstehung der Erythrocyten aus den Blutplättchen hartnäckig behauptet, ist wohl ausser von dem Autor selbst und seinen Schülern allgemein fallen gelassen.

Auf die klinische Bedeutsamkeit der kernhaltigen roten Blutkörperchen hat Ehrlich im Jahre 1880 aufmerksam gemacht, indem er nachwies, dass bei den sogenannten secundären Anaemien und bei Leukaemie solche von normaler Grösse „Normoblasten“, bei der Biermer'schen Anaemie übergrosse Elemente „Megaloblasten, Gigantoblasten“ vorkämen. Dass die Megaloblasten auch eine hervorragende Rolle bei der embryonalen Blutbildung spielen, betonte Ehrlich gleichzeitig. 1883 stellte auch Hayem eine entsprechende Zweiteilung der kernhaltigen roten Blutkörperchen auf. 1. die „globules nuclées géantes“, die er ausschliesslich im Embryonalzustande fand, 2. die „globules nuclées de taille moyenne“, die in den späteren Stadien des Embryonallebens und beim Erwachsenen stets vorhanden sind. Ferner fand W. H. Howell (1890) bei Katzenembryonen zwei Arten von Erythrocyten: 1. eine sehr grosse, den Blutzellen der Reptilien und Amphibien gleichende („ancestor corpuscles“) und 2. eine von der gewöhnlichen Grösse der Säugetierblutkörperchen. Ebenso haben neuere Autoren, H. F. Müller, C. S. Engel, Pappenheim u. a. diese Einteilung der Haematoblasten in Normo- und Megaloblasten beibehalten. Insbesondere ist allgemein anerkannt, dass physiologisch die Normoblasten, als

die Vorstufen der kernlosen Erythrocyten, stets im Knochenmark des Erwachsenen vorkommen, die Megaloblasten jedoch normaler Weise hier nie gefunden werden, sondern nur in embryonalen Stadien und in den ersten Jahren des extrauterinen Lebens.

S. Askanazy hat dagegen die Ansicht ausgesprochen, dass die Normoblasten aus den Megaloblasten hervorgehen könnten, und damit ihre principielle Verschiedenheit geleugnet. Auch Schaumann hält die Trennung in die beiden Arten nicht für unzweifelhaft begründet, weil zuweilen die einzelne Zelle im Zweifel darüber lässt, ob sie zu den Normoblasten oder Megaloblasten gehört.

Wir unterscheiden drei Arten kernhaltiger roter Blutkörperchen auf Grund folgender Eigenschaften:

1. **Die Normoblasten.** Diese sind rote Blutkörperchen von der Grösse der gewöhnlichen kernlosen Scheiben, deren Protoplasma in der Regel reine Haemoglobinfarbe zeigt und die durch einen Kern — zuweilen sind es auch 2—4 Kerne — ausgezeichnet sind. Gewöhnlich liegt der scharf umrissene Kern concentrisch, nimmt den grösseren Teil der Zelle ein und fällt vor allem durch seine intensive Färbung mit den Kernfarbstoffen auf, die bei weitem noch diejenige der Leukocytenkerne, überhaupt aller bekannten Kerne, übertrifft. Diese Eigenschaft ist so charakteristisch, dass sie die Erkennung freier, von Haemoglobin gar nicht oder nur in Spuren umgebener Kerne, die zuweilen bei Anaemien, besonders häufig im leukaemischen Blut vorkommen, als Normoblastenkerne ermöglicht.

2. **Die Megaloblasten.** Diese sind 2—4fach so gross als normale rote Blutkörperchen. Ihr Haemoglobin, das bei weitem die Hauptmasse des Zellleibes ausmacht, ist sehr häufig, in leichterem oder schwererem Grade, anaemisch degeneriert. Der Kern ist zwar grösser als der der Normoblasten, nimmt jedoch nicht einen so erheblichen Bruchteil der Zelle ein wie dieser. Er ist in seinen Begrenzungen häufig unscharf und von plumper Gestalt. Vor allem aber unterscheidet er sich vom normoblastischen Kern durch die erheblich geringere Affinität zu den Kernfarbstoffen, die vielfach so gering sein kann, dass weniger geübte Untersucher überhaupt keinen Kern entdecken.

Zuweilen kommen Zellen der eben beschriebenen Art von ganz besonderer Grösse vor, die deshalb als Gigantoblasten bezeichnet werden, ohne aber von den Megaloblasten im übrigen getrennt werden zu müssen.

Es ist nun nicht zu leugnen, dass öfters die Entscheidung schwierig ist, ob ein besonders kleiner Megaloblast oder ein grösserer Normoblast in einer bestimmten Zelle zu sehen ist. Man wird in solchen Fällen das Präparat natürlich nach besonders ausgeprägten Haematoblastenformen und auf das Vorkommen von freien Kernen oder Megalocyten durchsuchen,

um so noch indirect zu Schlüssen bezüglich der zweifelhaften Zellen zu gelangen.

3. **Die Microblasten.** Diese kommen zuweilen, z. B. bei traumatischen Anaemieen vor, bilden jedoch immerhin einen äusserst seltenen Befund und haben die besondere Aufmerksamkeit der Forscher bisher nicht anzuregen vermocht.

Die Frage der Bedeutung von **Normoblasten** und **Megaloblasten** hat äusserst lebhafte und inhaltreiche Erörterungen veranlasst, die mit gewichtigen Gründen teils für, teils gegen die principielle Verschiedenheit dieser beiden Zellformen kämpften. Wenn wir das vorliegende Material überschauen, so ergiebt sich für uns die Notwendigkeit, Megaloblasten und Normoblasten zu trennen, einerseits aus den weiteren Schicksalen und den Besonderheiten der Kerne, andererseits aus der klinischen Beobachtung.

α) **Die Kernschicksale.** Über die Art der Umbildung der kernhaltigen Erythroblasten zu den kernlosen Erythrocyten standen lange Zeit zwei Anschauungen fast unvermittelt einander gegenüber. Der Hauptvertreter der einen, Rindfleisch, lehrte, dass der Kern der Erythroblasten die Zelle verlasse, die hierdurch zum fertigen Erythrocyten werde, während der Kern selbst mit Hülfe eines geringen ihm anhaftenden Protoplasmarestes aus dem umgebenden Plasma neue Substanz aufnehme, mit Haemoglobin imbibiere und sich so von neuem zum Erythrocyten ergänze. Dieser Lehre steht die andere schroff gegenüber, wonach die Erythroblasten sich zu kernlosen Scheiben dadurch umwandeln, dass ihr Kern innerhalb des Zellleibes zerfällt und sich auflöst („Karyorrhexis, Karyolysis"). Die Autoren, die in zahlreichen Publicationen diese Anschauung vertreten und auch als die ausschliesslich vorkommende Art der Erythrocytenbildung bezeichneten, sind vor allen Kölliker und E. Neumann.

Rindfleisch ist zu seiner Theorie gelangt auf Grund directer Beobachtung des bezeichneten Vorganges, den er sich abspielen sah, wenn er Blut von Meerschweinchenembryonen und Zupfpräparate von Knochenmark in physiologischer Kochsalzlösung untersuchte.

E. Neumann erklärt Rindfleisch's Lehre deshalb für unhaltbar, weil der von ihm beobachtete Vorgang lediglich die Folge einer starken Läsion des Blutes durch die Kochsalzlösung und das Zerzupfen sei. Wähle man eine möglichst schonende, jede chemische und mechanische Alteration des Blutes vermeidende Präparationsmethode, so käme der Kernaustritt nach Rindfleisch nicht zustande.

Die Kölliker-Neumann'sche Ansicht, dass der Kern allmählich im Innern der Zelle seinen Untergang findet, stützte sich nicht auf die Beobachtung eines Vorganges, sondern darauf, dass in geeignetem Objecte,

z. B. foetalem Knochenmark, Leberblut, auch leukaemischem Blut, der Übergang vom Erythroblasten zum Erythrocyten in allen Phasen der Kernmetamorphose sich zeigen lässt. v. Recklinghausen wollte aber am Kaninchenblut, das in der feuchten Kammer überlebend gehalten wurde, diese Kernauflösung innerhalb der Zelle direct beobachtet haben. Pappenheim's Hinweis, dass es sich hierbei wohl um Vorgänge handle, wie sie Maragliano und Castellino als künstliche Blutnecrobiose beschrieben haben, erscheint aber hierzu beachtenswert.

Gleichwie die Ansichten über Erythrocytenbildung differieren auch die über die Bedeutung der in zahlreichen Objecten zur Beobachtung gelangenden „freien" Kerne. Schon Kölliker hat gelehrt, dass diese Kerne nicht völlig frei von Protoplasma, sondern stets von einem ganz schmalen Saum von Protoplasma umgeben seien. Während Rindfleisch nun diese Kerne als aus den Erythroblasten ausgewandert oder ausgestossen ansieht, erklärt Neumann sie für Jugendformen der Erythroblasten.

Zwischen den beiden unvermittelt einander gegenüberstehenden Ansichten Rindfleisch's und Neumann's hat zuerst Ehrlich eine Verständigung anzubahnen gesucht. Er lehrte, dass beide Arten der Bildung fertiger Blutscheiben vorkommen. An Blutpräparaten, welche reichlich Normoblasten enthielten, z. B. bei „Blutkrise" (s. unten S. 41) oder Leukaemie, lässt sich leicht eine ununterbrochene Serie von Bilder zusammenstellen, die zeigt, wie der Kern des Erythroblasten die Zelle verlässt, um schliesslich als sogenannter freier Kern zu imponieren. Es muss ausdrücklich betont werden, dass diese Bilder auch in solchen Präparaten sich finden, bei deren Herstellung jeder Druck auf das Blut vermieden worden ist. So reich ferner ein Blut an Normoblasten sein mag, so gut wie nie gelingt es, an ihnen die Neumann'sche Metamorphose des Kernes zu beobachten. Ganz anders bei Megaloblasten; unter ihnen sind im Gegenteil nur wenige Exemplare, bei denen sich nicht schon deutlich die Spuren des Kernzerfalles und der Kernauflösung zeigten, und in einem Blutpräparat von Biermer'scher Anaemie, das nicht allzu spärlich Megaloblasten enthält, wird man genau nach Neumann's Vorgang die ununterbrochene Reihe vom Megaloblasten mit völlig intactem Kern durch alle Stadien der Karyorrhexis und Karyolysis hindurch bis zum Megalocyten construieren können.*)

Aus Ehrlich's Befunden geht demnach hervor: die Normoblasten werden zu Normocyten durch Kernausstossung oder Kernauswanderung; die Megaloblasten zu Megalocyten durch Kernuntergang innerhalb der Zelle.

---

*) Producte eines solchen Kernzerfalls sind wahrscheinlich auch die punktförmigen und körnerartigen, mit Methylenblau färbbaren Einlagerungen in roten Blutkörperchen, welche Askanazy und A. Lazarus in zahlreichen Fällen von perniciöser Anaemie gesehen haben.

Auch M. B. Schmidt nimmt nach seinen Untersuchungen an Schnittpräparaten vom Knochenmark extrauterin lebender Tiere an, dass beide Arten der Erythrocytenbildung vorkommen, ohne sich der principiellen Scheidung Ehrlich's zu bedienen.

In jüngster Zeit hat Pappenheim, zum Teil gemeinsam mit O. Israel, gerade diesem Gegenstande besonders eingehende Untersuchungen gewidmet. Als Untersuchungsobject wählte er embryonales Blut von Mäusen. Er konnte zunächst durch Zusatz von „physiologischer" Kochsalzlösung zum frischen Blut wie Rindfleisch den Kernaustritt aus den Zellen hervorrufen und nimmt für embryonales Blut überhaupt an, dass Kernaustritt aus den Erythroblasten nur arteficiell zu Stande komme. Die Umbildung zu Erythrocyten erfolge in embryonalem Blut ausschliesslich durch Kernzerfall und Kernauflösung innerhalb der Zelle, gleichviel ob es sich um Megalo- oder Gigantoblasten oder um Zellen von der Grösse eines normalen roten Blutkörperchens handelt. Die beobachteten freien Kerne, deren Auftreten Pappenheim durch eine vorangegangene Auflösung des Protoplasma („Plasmolyse") erklärt, sieht er im Gegensatz zu Rindfleisch und Neumann nicht als Anfangspunkt einer Entwicklungsreihe an, sondern als den schliesslich übrigbleibenden Rest der degenerierten, absterbenden Blutzelle. Die klinische Beobachtung am kranken Blut spricht allerdings nicht für diese Auffassung Pappenheim's, insofern als man bei geeigneten Fällen mit zahlreichen freien Kernen (Leukaemie, Blutkrise) Übergangsformen, wie sie nach Pappenheim notwendig vorhanden sein müssten, gar nicht findet. Übrigens giebt auch dieser Autor selbst bei Erwähnung eines derartigen Falles von Leukaemie zu, dass hier das Auftreten freier Kerne durch Kernaustritt erklärt werden könnte.

Trotzdem Pappenheim nach dem Gesagten einen Unterschied zwischen Megaloblasten und Normoblasten im embryonalen Blut bezüglich des Kernschicksales nicht anerkennt, hält er dennoch die Ehrlich-sche Trennung der Erythroblasten in diese beiden Gruppen als zwei haematogenetisch verschiedene Zellgattungen entschieden aufrecht. Die unterscheidenden Merkmale sieht er nur nicht in der Grösse und dem Haemoglobingehalt der Zellen; zwar verhielten sich auch diese im allgemeinen in Normo- und Megaloblasten derart verschieden, wie wir es oben geschildert haben, aber diese beiden Eigenschaften unterlägen zu grossen Unregelmässigkeiten, die unter Umständen die Bestimmung einer einzelnen Zelle sehr erschwerten. Das Hauptmerkmal bilde, worauf Ehrlich ebenfalls schon immer besonders hingewiesen hat, die Beschaffenheit des Kernes. Die Kerne der sicher zu den Normoblasten zu zählenden Zellen zeichnen sich durch ihre Structurlosigkeit, scharfe Abgrenzung und intensive Affinität der Kernfarbstoffe aus, d. h. Eigenschaften, die die Histologie (Pfitzner) unter dem Namen: Pyknose zusammenfasst und als

Alterszeichen anspricht. Die Megaloblastenkerne sind plump, zeigen reiche Struktur und färben sich weit weniger intensiv.

β) **Die klinischen Unterschiede.** Die Normoblasten findet man fast regelmässig bei allen schwereren Anaemien, die die Folge eines Traumas, von Inanition oder einer anderweitigen organischen Erkrankung sind. Zumeist sind sie allerdings ziemlich spärlich, so dass man erst nach längerem Durchmustern des Präparates ein Exemplar findet; zuweilen aber, und zwar am ehesten bei acuten, aber auch bei chronischen Anaemieen, ja selbst bei kachektischen Zuständen zeigt jedes Gesichtsfeld einen oder mehrere Normoblasten.

v. Noorden hat zuerst einen Fall beschrieben, in dem Normoblasten in so überaus grosser Zahl im Verlauf einer haemorrhagischen Anaemie vorübergehend in dem strömenden Blute erschienen, dass das mikroskopische Bild, da gleichzeitig eine starke Hyperleukocytose bestand, fast dem einer myelogenen Leukaemie glich. Da an diesen Vorgang nahezu eine Verdoppelung der Blutkörperchenzahl sich anschloss, hat v. Noorden denselben mit dem bezeichnenden Namen „Blutkrise“ belegt.

Zu einer genauen Bestimmung der Blutkrise empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

1. Bestimmung der absoluten Zahl der roten Blutkörperchen.
2. Bestimmung des Verhältnisses der weissen Blutkörperchen zu den roten.
3. Bestimmung des Verhältnisses der kernhaltigen roten zu den weissen mittels quadratischer Ocularblende (s. S. 20) am Trockenpräparat.

Finden wir z. B. in einem Fall von Anaemie $3^1/_2$ Mill. rote Blutkörperchen, das Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen $= \frac{1}{100}$, und das der kernhaltigen roten zu den weissen $= \frac{1}{10}$, so sind im mm^3 3500 kernhaltige rote Blutkörperchen enthalten, d. h. auf 1000 fertige Blutkörperchen kommt 1 kernhaltiges.

Die Megaloblasten dagegen werden bei den traumatischen Anaemieen niemals gefunden; auch bei chronischen Anaemieen schwersten Grades, wie sie z. B. durch alte Syphilis, Carcinoma ventriculi u. a. herbeigeführt werden, sucht man sie fast immer vergeblich, während man sie bei Leukaemie zuweilen findet. Dagegen sind schon scheinbar viel leichtere Zustände, bei denen Anamnese, Aetiologie und allgemeiner objectiver Befund eine essentielle progressive Anaemie vermuten lassen, fast ausnahmslos auch noch durch das Auftreten von Megaloblasten im Blut gekennzeichnet. Jedoch kommen sie selbst in sehr späten Stadien der Krankheit immer nur spärlich vor, und es gehört oft ein sehr langwieriges Durchmustern eines oder mehrerer Präparate dazu, sie zu constatieren. Daraus ergiebt sich die Regel, dass man die Untersuchung eines Falles von schwerer Anaemie nie für abgeschlossen halten soll, bevor man nicht mit Hülfe der Ölimmersion mindestens 3 bis 4 Präparate genau auf Megaloblasten untersucht hat.

Dieser klinische Unterschied der beiden Formen von Haematoblasten, lässt nur eine ungezwungene Deutung zu, die die zur Zeit besonders discutierte Frage, ob Megalo- oder Normoblasten ineinander übergehen können, zunächst ganz unberührt lässt. Normoblasten finden wir in allen den Fällen von Anaemie, in denen die Neubildung nach dem normalen Typus und nur in einem erhöhten Massstabe, energischer, stattfindet. Fast alle Anaemien mit erkannter Ursache: acute Blutungen, chronische Blutungen, Blutarmut durch Inanition, Kachexien, Blutgifte, Haemoglobinaemie u. s. w., kurz alle Zustände, die man wohl unter dem Namen: secundäre, symptomatische Anaemieen zusammenzufassen pflegt, können diese Steigerung der normalen Blutbildung zeigen. Bei den Zuständen, die Biermer auf Grund ihrer klinischen Besonderheiten als „essentielle, perniciöse Anaemie“ abgezweigt hat, finden sich dagegen Megaloblasten, welche einen embryonalen Entwicklungstypus repräsentieren. Wie stark diese Form an der Blutbildung bei der perniciösen Anaemie beteiligt ist, geht am einfachsten daraus hervor, dass in allen Fällen von perniciöser Anaemie, wie zuerst Laache gezeigt hat, Megalocyten vorhanden sind, die in manchen Fällen sogar den überwiegenden Teil der Blutscheiben darstellen. Während wir also bei den einfachen Formen der Anaemie die Neigung der roten Blutkörperchen zur Bildung kleiner Formen finden, sehen wir gerade bei dieser, und ausschliesslich bei dieser Form die entgegengesetzte Tendenz. Dieser constante Unterschied kann nicht das Spiel eines Zufalls sein, sondern muss notwendiger Weise auf Gesetzmässigkeit beruhen: es müssen bei der perniciösen Anaemie übergrosse Blutkörperchen gebildet werden. Dieser logischen Forderung ist durch Ehrlich's Nachweis der Megaloblasten Genüge geschehen. Alle Versuche, den Unterschied zwischen Megaloblasten oder Normoblasten verwischen oder gar völlig leugnen zu wollen, scheitern eben an der groben klinischen Thatsache, dass das Blut der perniciösen Anaemie ein megalocytisches ist.

Das Auftreten der Megaloblasten und Megalocyten ist also der Beweis, dass die Regeneration des Blutes im Knochenmark nicht in normaler Weise erfolgt, sondern in einem sich mehr dem embryonalen nähernden Typus vollzieht. Die extremen Fälle, wie der von Rindfleisch, in dem das ganze Knochenmark erfüllt von Megaloblasten gefunden wird, sind natürlich selten; es ist schon hinlänglich beweisend für den perniciösen Charakter, „wenn nicht das gesamte Mark, sondern nur beträchtliche Teile desselben der megaloblastischen Degeneration verfallen“.*)

---

*) Es erscheint nicht überflüssig an dieser Stelle noch ausdrücklich hervorzuheben, dass das über die diagnostische Bedeutung der Megaloblasten Gesagte sich nur

Man kann nun sagen, dass die megaloblastische Umbildung einen höchst unzweckmässigen Vorgang darstellt, und zwar aus folgenden Gründen: 1. Weil offenbar die Neubildung roter Blutkörperchen nach dem Megaloblastentypus eine weit langsamere ist. Dafür spricht besonders, dass die Megaloblasten immer nur in geringer Anzahl im Blute vorkommen, während die Normoblasten, wie oben erwähnt, häufig in sehr grosser Menge gefunden werden. Demgemäss kommen „Blutkrisen“ bei megaloblastischen Anaemieen nicht zur Beobachtung. 2. Weil die aus den Megaloblasten entstehenden Megalocyten im Verhältnis zu ihrem Volumen eine relativ geringe respirierende Oberfläche besitzen und demnach einen bei anaemischen Zuständen unzweckmässigen Typus darstellen. Dies leuchtet umsomehr ein, wenn wir uns daran erinnern, dass die Bildung der Poikilocyten umgekehrt einen zweckmässigen Vorgang darstellt.

Die megaloblastische Degeneration des Knochenmarkes ist wohl darauf zurückzuführen, dass das Knochenmark unter chemischen Einflüssen steht, die den Regenerationstypus in unzweckmässiger Weise ändern. Die Erreger der toxischen Vorgänge kennen wir zumeist noch nicht; wir können demnach dem Process kein Ende bereiten, und der Ausgang ist letal. Gegen diese Auffassung sprechen auch die Bothriocephalusanaemieen nicht, die bekanntlich im allgemeinen eine gute Prognose bieten. Sie nehmen unter den Anaemieen mit megaloblastischem Typus diese bevorzugte Stellung eben nur ein, weil ihre Ursache uns bekannt ist und von uns beseitigt werden kann. Wie bei vielen Infectionskrankheiten reagieren die verschiedenen Individuen auf die Anwesenheit des Bothriocephalus ganz verschieden. Einige verhalten sich völlig normal, andere zeigen die Erscheinungen einfacher Anaemie, eventuell mit Normoblasten, während eine dritte Gruppe das typische Bild der perniciösen Anaemie darbietet, die auch nach ihren klinischen Erscheinungen viele Jahre, so lange ihre Ätiologie nicht bekannt war, von der Biermer'schen Krankheit durchaus nicht abgezweigt worden ist. Man geht also nicht fehl, wenn man die schwere Bothriocephalusanaemie als eine perniciöse Anaemie mit bekannter und entfernbarer Grundursache bezeichnet. Ganz beweisend für diese Auffassungsart ist ein Fall von Askanazy, der eine schwere perniciöse Anaemie beschreibt, mit typischen Megaloblasten, bei der nach vollendeter Abtreibung des Bothriocephalus der megaloblastische Charakter der Blutbildung rasch verschwand, durch den normoblastischen ersetzt wurde und schnell zur völligen Heilung überging. Diese Beobachtung ist so eindeutig, dass es Wunder nehmen muss, wie Askanazy daraus den flies-

---

auf das Blut Erwachsener bezieht. Über die Befunde des Kinderblutes, das vielfach von dem des Erwachsenen abweicht, berichten wir in dem speciellen Teil (Anaemia pseudoleukaemica infantum).

senden Übergang zwischen Megaloblasten und Normoblasten herleiten will, während sie doch klar und bestimmt darauf hinweist, dass Megaloblasten nur unter dem Einfluss einer specifischen Intoxication gebildet werden. In dieser Art ist auch das Vorkommen der Megaloblasten bei der perniciösen Anaemie aufzufassen. Die megaloblastische Degeneration des Knochenmarkes beruht sicher nur auf der Anwesenheit bestimmter Schädlichkeiten, die wir leider noch nicht kennen. Würde es möglich sein, dieselben zu entfernen, so ist es a priori ganz sicher, dass — in nicht zu vorgeschrittenen Stadien der Krankheit — das Knochenmark dann wieder seinen normalen normoblastischen Regenerationstypus annehmen würde. Hierfür spricht auch die klinische Beobachtung mancher Fälle. Es kommen nämlich gar nicht so selten scheinbare Heilungen der megaloblastischen Anaemie vor, die jedoch nach grösseren oder kleineren Fristen wieder auftritt, um dann schliesslich sicher zum exitus letalis zu führen. Es ist durch diese Fälle, die jedem Beobachter bekannt sind, sicher nachgewiesen, dass die megaloblastische Degeneration als solche zurückgehen kann, und dass in einigen Fällen zur Herbeiführung dieses Erfolges schon die übliche Arsenikbehandlung ausreichend ist. Eine definitive Heilung wird aber unter diesen Umständen doch nicht erreicht, weil wir eben das aetiologische Agens nicht kennen, geschweige denn es auszuschalten vermögen, und daher ist die megaloblastische Anaemie als solche, von der Gruppe der Bothriocephalusanaemie abgesehen, von einer durchaus schlechten Prognose.

Die weissen Blutkörperchen.

Die biologische Bedeutung der weissen Blutkörperchen ist eine so vielseitige, dass sie unstreitig das interessanteste Capitel der Blutlehre darstellen. Die Erkenntnis, dass die weissen Blutkörperchen für die Physiologie und Pathologie des menschlichen Organismus eine bedeutende Rolle spielen, hat sich nur langsam entwickelt, offenbar aus dem Grunde, weil man zunächst Anstand nahm, Elementen, die nur in so relativ geringer Anzahl im Blute vorkommen, bedeutsame Functionen zuzuschieben. Erst durch Virchow's Entdeckung der Leukaemie wurde den weissen Blutkörperchen eine Rolle in der Pathologie gesichert. Brennend wurde die Frage der Leucocyten sodann durch Cohnheim's Entdeckung, dass die Entzündung und die Eiterung auf die Auswanderung der weissen Blutkörperchen zurückzuführen sind und gerade die Befunde bei den Entzündungsprocessen waren geeignet, auch auf die normalen Verhältnisse ein helles Licht zu werfen. Drängte doch der Umstand, dass bei diffusen Entzündungen häufig grosse Eitermengen in kurzer Zeit produciert werden, ohne dass dabei eine Verarmung des Blutes an Leucocyten eintritt, ja dass

oft sogar das Gegenteil stattfindet, geradezu die Vermutung auf, dass die Quelle für die Neubildung der Leucocyten ausserordentlich ergiebig sein müsse, und dass demgemäss, im Gegensatz zu den roten Blutkörperchen, ihre geringe Anzahl durch eine eminente Regenerationsfähigkeit völlig ausgeglichen werde.

Dennoch hat es längerer Zeit bedurft, bis aus dem mächtigen, von Cohnheim ausgehenden Impulse für die klinische Histologie Früchte erwuchsen. Wie wir schon früher erwähnt haben, lag dies daran, dass die bis dahin gebräuchlichen Methoden der Blutuntersuchung eine genaue Differenzierung der verschiedenen Leucocytenformen äusserst erschwerten. Wenn auch so hervorragende Untersucher wie Wharton Jones, Max Schultze die verschiedenen Typen der weissen Blutkörperchen aufstellen konnten, so blieb diese Anregung für die Klinik unfruchtbar, weil die von ihnen angegebenen Kriterien viel zu subtil für klinische Untersuchungen waren. Hat doch selbst Virchow, der Entdecker der Leucocytose, diese als eine Vermehrung der Lymphocyten gedeutet, während doch lediglich die polynucleären Zellen zu ihrer Entstehung beitragen. Erst als mit Hülfe des Trockenpräparats und der Färbungen die Unterscheidung leicht geworden war, hat sich das Interesse an den weissen Blutkörperchen bis zum heutigen Tage progressiv gesteigert, wie die so ausserordentlich umfangreiche haematologische Literatur, insbesondere die der Leucocytose, beweist.

Trotz dieser Fortschritte hat sich gerade in den letzten Jahren überraschender Weise eine eigentümliche rückschrittliche Bewegung in der Leucocytenlehre Geltung zu verschaffen gesucht. Während es seit Virchow's Aufstellung der Lymphocyten das Bestreben war, verschiedene Arten der weissen Blutkörperchen von einander zu sondern und, wenn möglich, diese verschiedenen Arten auf verschiedene Ursprungsstellen zurückzuführen, tritt jetzt auf einmal wieder ein Bemühen hervor, alle weissen Blutkörperchen unter einen Hut zu bringen und die verschiedenen Formen nur als verschiedene Entwicklungsstadien derselben Zellart aufzufassen. Die folgenden Abschnitte mögen das Unberechtigte und Unzweckmässige dieser Richtung darthun.

I. Normale und pathologische Histologie der weissen Blutkörperchen.

Da von den meisten Autoren die von Ehrlich aufgestellte Einteilung der weissen Blutkörperchen des normalen Blutes des erwachsenen Menschen acceptiert worden ist, lassen wir eine kurze Charakteristik desselben, unter Zugrundelegung des gefärbten Trockenpräparates, folgen:

1. Die Lymphocyten. Dieselben sind kleine, in der Regel den roten Blutkörperchen an Grösse nahestehende Zellen, deren Leib von einem grossen, runden, homogen gefärbten, concentrisch gelagerten Kern

eingenommen ist, während das Protoplasma als ein schmaler Saum den Kern concentrisch umschliesst. Häufig findet man, besonders bei grösseren Formen, zwischen Kern und Protoplasma einen schmalen, wohl auf arteficieller Retraction beruhenden Hof. Kern und Protoplasma sind basophil, jedoch so, dass bei vielen Färbungsarten das Protoplasma eine weit stär-

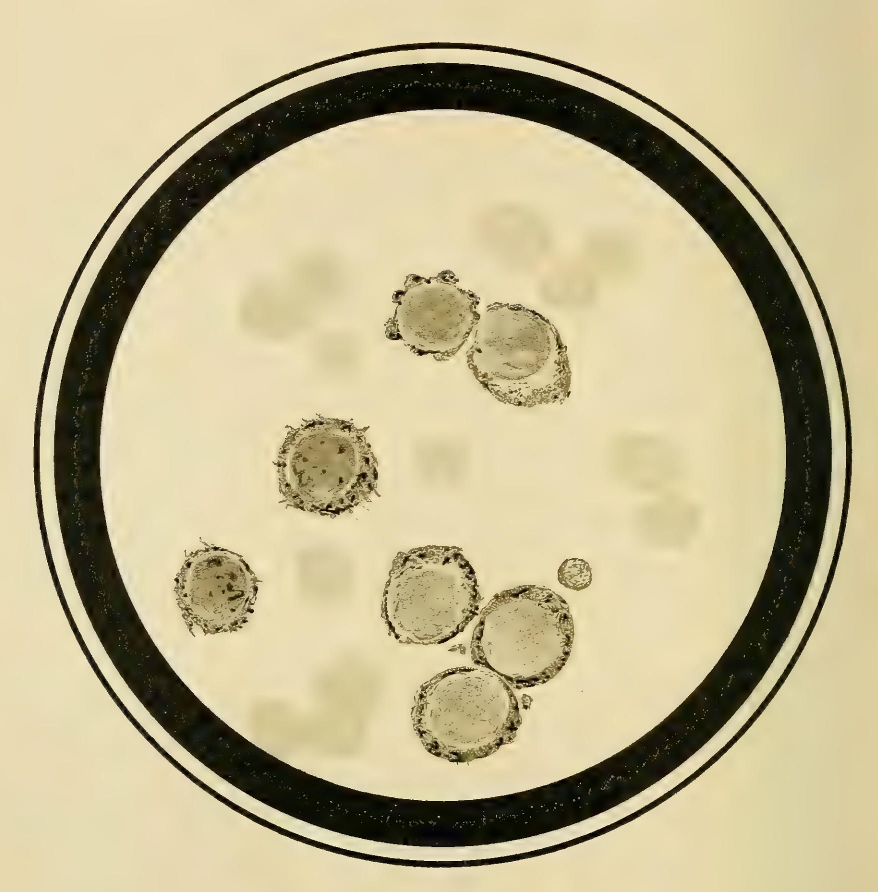


Fig. 1.

Auffaserung des Protoplasmasaumes grosser Lymphocyten; abgeschnürte freie Plasmaelemente („Plasmolyse“).

(Nach der Photographie eines Präparates von chronischer lymphatischer Leukaemie.)

kere Affinität zu den basischen Farbstoffen besitzt als der Kern; die Kernfigur tritt dann als ein relativ heller Fleck aus der intensiv, eigenartig netzig gefärbten Protoplasmamasse hervor. Man erkennt häufig innerhalb des Kernes ein bis zwei Nucleoli mit einer relativ dicken, kräftig gefärbten Membran (Fig. 2). Das Protoplasma zeigt bei Methylenblau- und

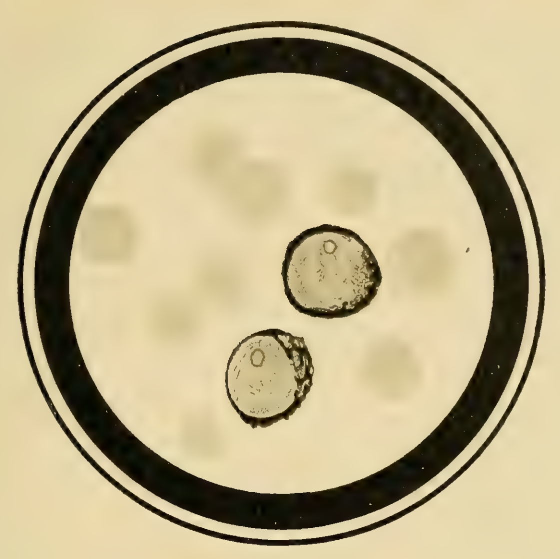


Fig. 2.

Nucleoli in grösseren Lymphocyten.

(Nach der Photographie eines Präparates von chronischer lymphatischer Leukaemie.)



Fig. 3 (aus Rieder's Atlas).

Kernumbildungen der Lymphocyten.

(Combiniertes Bild aus einem Präparat von acuter Leukaemie.)

ähnlichen Färbungen eine ungleichartige intensive Färbung, die nicht, wie Ehrlich zuerst angenommen hat, als der Ausdruck einer Körnelung, sondern vielmehr als der einer netzartigen Structur betrachtet werden muss. Nach aussen hin ist die Contour der Lymphocyten, wenigstens bei den grösseren Formen, gewöhnlich nicht ganz glatt, sondern etwas aufgefasert, zackig, höckerig (Fig. 1). Mehrfach, und zwar besonders bei ganz grossen Formen, können Teile von dem peripheren Saume sich abschnüren und als kleine freie Plasmaelemente im circulierenden Blute vorhanden sein. In gefärbten Präparaten, zumal von lymphatischer Leukaemie, sind diese durch ihre Färbung, die vollkommen mit der Protoplasmafärbung der Lymphocyten sich deckt, leicht in ihrem Wesen und ihrer Abkunft erkennbar.

Was die weitere Umbildung des Kernes anbetrifft, so findet man — immerhin ziemlich selten — eine scharfe Einkerbung des Kernes in seinem inneren Rande; die weiteren Schicksale erhellen aus der umstehenden Abbildung (Fig. 3, nach Rieder), aus der ersichtlich ist, dass hier ganz andere Kernformen resultieren als die, welche für die polynucleären Elemente charakteristisch sind.

Für saure und neutrale Farbstoffe besitzt das Protoplasma keine besondere Verwandtschaft, und daher sieht man die kleinen Lymphocyten in Triacid- und Haematoxylin-Präparaten lediglich in der Form schwach gefärbter, anscheinend freier Kerne. Bei grösseren Zellen ist das Protoplasma auch in diesen Präparaten schwach gefärbt erkennbar. Die Reaction des Protoplasma der Lymphocyten erweist sich mit Hülfe der Jodeosinmethode als stark alkalisch. Glycogen enthält dasselbe nicht.

Die Gesamtheit dieser Eigenschaften ergiebt ein völlig charakteristisches Bild der Lymphocyten, das es möglich macht, diese Elemente als solche zu diagnosticieren und von anderen zu trennen, selbst bei Schwankungen in der Grösse. Für gewöhnlich, wie oben betont, sind diese Zellen im Blute des gesunden Erwachsenen durch ihre Kleinheit, die der der roten Blutkörperchen nahesteht, ausgezeichnet. Dagegen findet man schon im Blute der Kinder unter ganz normalen Verhältnissen grössere Formen und bei lymphatischer Leukaemie ganz besonders grosse Formen, die vielfach von nicht geübten Untersuchern verkannt werden. So haben Troje's „Markzellen", die noch immer in der Literatur eine Rolle spielen, absolut nichts mit dem Knochenmark zu thun, sondern sind grosse Lymphocyten, wie auch nach Jahren von A. Fränkel bestätigt worden ist.

Im normalen Blute des Erwachsenen beträgt die Zahl der Lymphocyten etwa 22—25% der farblosen Elemente.

Einseitige Vermehrungen der Lymphocyten kommen vor, sind aber im Verhältnis zu denen der anderen Formen viel seltener und werden zweckmässig mit dem besonderen Namen „Lymphocytose" oder „Lymphaemie" bezeichnet.

2. Streng von den Lymphocyten zu trennen ist die zweite Gruppe: die „Grossen mononucleären Leucocyten". Es sind dies voluminöse Zellen von der circa zwei- bis dreifachen Grösse der Erythrocyten, die einen grossen ovalen, meist excentrisch gelagerten und schwach färbbaren Kern, dabei ein relativ mächtiges Protoplasma besitzen. Letzteres ist frei von Granulationen, schwach basophil, und zwar im Gegensatz zu dem Lymphocytenprotoplasma schwächer als der Kern. Diese Gruppe ist im normalen Blut nur in geringer Záhl (ungefähr $1^0/_0$) vorhanden. Ihre Trennung von den Lymphocyten ist darin begründet, dass sie in ihrer ganzen Erscheinungsform durchaus von diesem Typus abweichen und Übergänge zwischen beiden nicht zu beobachten sind. Aus welchen blutbildenden Organen diese Zellform stammt, ob aus Milz oder Knochenmark, ist bis jetzt nicht zu entscheiden, wenn auch viele Gründe dafür sprechen, als ihren Ursprungsort ebenfalls das letztere anzusehen.

Diese grossen mononucleären Leucocyten verwandeln sich innerhalb des Blutes zu der folgenden Art:

3. „Die Uebergangsformen". Es sind dies Gebilde vom Habitus der vorhergehenden, durch grosse Einbuchtungen des Kernes unterschieden, die ihm häufig die Form eines Zwerchsackes verleihen, ferner durch eine etwas grössere Affinität des Kernes zu den Kernfarbstoffen, sowie durch das Auftreten spärlicher neutrophiler Granulationen im Protoplasma. Die Gruppe 2 und 3 zusammen machen etwa $2-4^0/_0$ sämmtlicher weissen Blutkörperchen aus.*)

4. Die (sogenannten) „polynucleären Leucocyten". Diese entstehen, wie später ausführlich besprochen werden wird, zum kleinen Teil innerhalb der Blutbahn aus der eben geschilderten Nr. 3, der erheblich grössere Teil wandert, fertig im Knochenmark gebildet, in die Blutbahn über. Diese Zellen sind etwas kleiner als Nr. 3 und 2 und durch folgende Besonderheiten ausgezeichnet: zunächst durch eine besonders eigentümliche polymorphe Kernfigur, die den relativ langen und unregelmässig ausgebuchteten und eingeschnürten Kernstab in der Form eines S, Y, E, Z erscheinen lässt. Der völlige Zerfall dieses Kernstabes in drei bis vier kleine, rundliche Einzelkerne kann schon im Leben als ein natürlicher Vorgang sich abspielen; Ehrlich hat ihn zuerst in einem Fall haemorrhagischer Pocken gefunden; häufig findet man ihn in frischen Exsudaten. Früher sah man unter der üblichen Anwendung mancher Reagentien, z. B. Essigsäure, diesen Zerfall des Kernes in mehrere Teile öfter, und deshalb hat Ehrlich auch die eigentlich nicht ganz zutreffende Bezeichnung „poly-

*) Bei Zählung der Blutkörperchen kann man 2 und 3 getrennt oder zu einer Gruppe vereint berechnen.

nucleär“ für diese Zellform gewählt. Da dieser Name nun aber überall aufgenommen ist und Missverständnisse nicht erwartet werden können, ist es wohl besser, ihn beizubehalten. Genauer wäre der Ausdruck „Zellen mit polymorpher Kernfigur“.

Der Kern färbt sich mit allen Kernfarbstoffen sehr stark an; das Protoplasma besitzt eine lebhafte Anziehung für die Mehrzahl der sauren Farbstoffe und ist unverkennbar charakterisiert durch die Anwesenheit einer dichten neutrophilen Granulation. Die Reaction des Protoplasmas ist alkalisch, jedoch in geringerem Maasse als bei den Lymphocyten. In der gewöhnlichen polynucleären Zelle ist kein freies Glycogen vorhanden; jedoch werden bei bestimmten Krankheiten stets Zellen gefunden, die lebhafte Jodreaction geben. Zuerst wurde auf diese Weise das Auftreten glycogenhaltiger Zellen bei Diabetes nachgewiesen. (Ehrlich, Gabritschevsky, Livierato.) Weiterhin wurde Jodreaction der weissen Blutkörperchen beobachtet bei schweren Contusionen und Fracturen, zwei bis drei Tage nach dem Trauma, bei Pneumonieen, bei rapid fortschreitenden Streptococcen- und Staphylococcen-Phlegmonen, nach langdauernden Narkosen (Goldberger und Weiss). Nach der Ansicht von Ehrlich erklärt sich das Auftreten von Glycogen in den Leucocyten dadurch, dass in jeder Zelle das Glycogen zwar nicht als solches enthalten ist, sondern in einer nicht färbbaren Verbindung, die sehr leicht Glycogen abspaltet und dann Jodreaction giebt.*)

Die von Neusser beschriebenen „perinucleären“ grünen Körnchen der polynucleären Zellen können wir nicht als praeformierte Gebilde auffassen (s. S. 28).

Die Zahl der polynucleären Leucocyten im Blute des gesunden Erwachsenen beträgt etwa 70—72 % aller weissen (Einhorn).

5. Die eosinophilen Zellen. Diese sind durch eine grobe, kugelige, in den sauren Farbstoffen intensiv färbbare Granulation gekennzeichnet und gleichen im übrigen etwa den polynucleären neutrophilen.

Bei schwächerer Färbung sieht man gelegentlich, dass eine dünne, periphere Schicht des eosinophilen Kornes sich stärker färbt als der Inhalt. Der Kern ist in der Regel nicht so intensiv gefärbt wie in den polynucleären neutrophilen, gleicht ihm aber sonst in seiner ganzen Figuration durchaus. Beide Formen haben auch das Gemeinsame, dass eine erhebliche Contractilität ihre Auswanderung aus den Gefässen und ihren Übertritt in Exsudate und Eiter ermöglicht. Die Grösse der eosinophilen

*) Die Annahme von Czerny, dass die jodempfindlichen Zellen aus Eiterherden einwandern, entbehrt jeder Begründung, und es genügt eine einfache Untersuchung eines frischen entzündlichen Gewebes, um zu zeigen, dass die aus der Blutbahn auswandernden Zellen rasch glycogenhaltig werden.

übertrifft häufig die der neutrophilen gekörnten. Ihre Zahl ist normalerweise etwa 2—4 % der weissen.

6. Die Mastzellen. Sie sind, wenn auch äusserst spärlich, in jedem normalen Blut vorhanden; 0·5 % der weissen dürfte schon das Maximum ihrer Zahl sein.

Bei ihnen ist eine intensiv basophile Granulation von sehr unregelmässiger Grösse und ungleichmässiger Verteilung hervorzuheben. Die Granulation hat noch die Besonderheit, dass sie in der Mehrzahl der Farbbasen sich nicht im reinen Farbton, sondern metachromatisch färbt, am intensivsten mit Thionin. Die Abweichung von der Nuance der Farbe ist, wie Dr. Morgenrot fand, fast noch stärker bei Anwendung von Kresyl-Violett-R (Extra) (Farbwerke Mühlheim), in welchem sich die Körner fast rein braun färben.

Die Tinctionsfähigkeit der Kerne ist eine sehr geringe, und daher fällt es schwer, ohne schwierigere Färbemethoden ein Urteil über die Kernfigur abzugeben. In Triacidpräparaten ist die Granulation ungefärbt, und die Mastzellen erscheinen in ihnen als helle, polynucleäre, granulationsfreie Zellen.

So viel über die farblosen Zellen im normalen Blute des Erwachsenen.

In pathologischen Fällen treten die bisher erwähnten nicht nur in veränderter Zahl auf, sondern es erscheinen auch einige Formen, die normalerweise überhaupt nicht gefunden werden. Dazu gehören:

1. Mononucleäre Zellen mit neutrophiler Granulation („Myelocyten“, Ehrlich). Zumeist sind sie voluminös, mit einem relativ grossen, schwach färbbaren Kern, der häufig ziemlich central gelegen und von dem Protoplasma gleichmässig umgeben ist. Ein durchgreifender Unterschied gegenüber den grossen mononucleären Leucocyten des normalen Blutes besteht darin, dass das Protoplasma mehr weniger zahlreiche neutrophile Granulation aufweist. Ausser den grossen Formen der Myelocyten findet man jedoch auch weit kleinere, fast der Grösse der Erythrocyten sich nähernde; alle Übergänge zwischen diesen beiden Stufen werden ebenfalls angetroffen.

Im Gegensatz zu den polynucleären neutrophil gekörnten Elementen zeigen diese mononucleären auf dem heizbaren Objectionstisch keine amoeboide Beweglichkeit.

Bei der myelogenen Leukaemie bilden sie einen regelmässigen und charakteristischen Befund und kommen hier auch zumeist in grosser Anzahl vor. Reinbach hat sie in einem Fall von Lymphosarkom mit Knochenmarkmetastasen gefunden, A. Lazarus sie in mässiger Anzahl bei einer

schweren posthaemorrhagischen Anaemie vorübergehend auftreten sehen; M. Beck constatierte sie im Blut einer Patientin mit schwerer medicamentöser Quecksilbervergiftung. Ausserdem findet man sie häufig bei Erkrankungen der Kinder, namentlich der Anaemia pseudoleukaemica infantum; K. Elze stellte sie bei einem 15 Monat alten Knaben, der an torpider Scrophulose litt, fest.

Ein besonderes Interesse bietet das Auftreten von Myelocyten bei den Infectionskrankheiten. Nachdem schon Rieder darauf hingewiesen hatte, dass bei acut entzündlichen Leucocytosen Myelocyten erscheinen können, ist neuerdings von C. S. Engel eine eingehende Arbeit über Myelocyten bei Diphtherie erschienen. Engel fand die interessante Thatsache, dass bei diphtheriekranken Kindern sehr häufig Myelocyten im Blut nachweisbar sind, und machte ferner die wichtige Beobachtung, dass ein hoher Myelocytengehalt (3·6—16·4% der weissen Elemente) nur bei schweren Fällen vorkommt und auf eine ungünstige Prognose hinweist. Bei leichten Fällen kommen Myelocyten ebenfalls, wenn auch nicht regelmässig und in weit geringerer Anzahl vor. Neuerdings hat Türk das Vorkommen dieser Gebilde bei Infectionskrankheiten einer sehr genauen und eingehenden Analyse unterzogen, indem er fortlaufend täglich genaue Bilancierungen der weissen Blutkörperchen in einer grossen Zahl von Fällen vornahm. Besonders charakteristisch sind die Resultate, die er bei Pneumonieen erhoben hat, indem Myelocyten zu Anfang der Erkrankung gar nicht oder nur sehr spärlich gesehen werden, um erst zur Zeit der Krisis und unmittelbar nach derselben besonders zahlreich zu werden. In einzelnen Fällen ist die Vermehrung zu diesem Zeitpunkt eine sehr erhebliche, und betrug einmal fast 12% aller neutrophilen Zellen.

2. Mononucleäre eosinophile Zellen („eosinophile Myelocyten"), auf deren Bedeutung zuerst H. F. Müller aufmerksam gemacht hat. Diese stellen das eosinophile Analogon der vorigen Gruppe dar und sind vielfach weit grösser als die polynucleären Eosinophilen; mittlere und kleinere Exemplare findet man oft bei Leukaemie. Die eosinophilen Myelocyten kommen fast regelmässig bei myelogener Leukaemie und bei Anaemia pseudoleukaemica infantum vor. Von diesen beiden Krankheiten abgesehen, findet man sie nur sehr selten; Mendel sah sie z. B. in einem Fall von Myxoedem, Türk ganz vereinzelt in einigen Fällen von Infectionskrankheiten.

3. Kleine neutrophile Pseudolymphocyten. Diese sind ungefähr so gross wie die kleinen Lymphocyten, besitzen einen rundlichen, intensiv gefärbten Kern und eine schmale, von neutrophiler Granulation durchsetzte Protoplasmahülle. Die relativ starke Färbung des Kernes und der geringe Anteil des Protoplasmas am gesamten Zellkörper sichert vor einer Verwechslung mit kleinen Formen von Myelocyten, die überhaupt

zu so geringer Grösse nicht hinabsteigen. Die neutrophilen Pseudolymphocyten sind ausserordentlich selten und stellen Teilungsproducte der polynucleären Zellen dar; sie sind zuerst von Ehrlich bei einem Fall von haemorrhagischen Pocken beschrieben worden. Der Teilungsvorgang spielt sich im Blute so ab, dass zunächst der Kernstab in drei bis vier Einzelkerne und dann die ganze Zelle in eben so viel kleine Fragmente zerfällt. Auch in frischen pleuritischen Exsudaten finden sich diese Zellen. In weiterem Verlauf wird der Kern dieser Zellen frei, und die abgeschnürten Protoplasmaklümpchen werden besonders von der Milzsubstanz aufgenommen. Der freigewordene Kern scheint ebenfalls der Zerstörung anheimzufallen.

Es wäre äusserst wichtig, wenn diese Zellen, die bisher von keiner anderen Seite beschrieben worden sind, grössere Beachtung fänden, denn sie müssen besonders für die Frage der transitorischen Hyperleukocytose von wesentlicher Bedeutung sein, die ja von den einen auf eine Zerstörung von weissen Blutkörperchen, von anderen auf veränderte Localisation der weissen Blutkörperchen bezogen wird.

4. „Reizungsformen." Diese sind zuerst von Türk beschrieben worden und stellen einkernige ungranulierte Zellen dar. Sie besitzen ein verschieden mächtiges, in jedem Fall aber mit der Triacidlösung ausserordentlich intensiv sattbraun sich färbendes Protoplasma und ferner einen runden einfachen, oftmals excentrisch gelagerten, mässig intensiv blaugrün gefärbten Kern, der aber kein deutliches Chromatingerüst darbietet. Die kleinsten Formen stehen zwischen den Lymphocyten und den grossen mononucleären Leucocyten, nähern sich jedoch am meisten in ihrer Grösse und dem ganzen Habitus den erstgenannten. Nach Türk's Untersuchungen finden sich diese Zellen häufig gleichzeitig und unter denselben Bedingungen wie die Myelocyten. Welche Bedeutung ihnen zukommt, lässt sich zur Zeit noch nicht mit Schärfe bestimmen. Möglicherweise stellen sie ein früheres Entwicklungsstadium der kernhaltigen roten Blutkörperchen dar, worauf das intensiv färbbare und homogene Protoplasma hinzudeuten scheint.

Mit der Beschreibung dieser abnormen Formen weisser Blutkörperchen sind keineswegs alle überhaupt vorkommenden erschöpft. Wir sehen hier ganz ab von den Variationen in der Grösse, die besonders häufig die polynucleären und die eosinophilen Zellen betreffen und zu Zwerg- und Riesenformen derselben führen. Denn bei noch so erheblicher Grössendifferenz haben diese Zellen immer noch des Charakteristischen genug, um allemal eine genaue Definition des einzelnen Exemplares zu ermöglichen. Ausserdem findet man aber, besonders in leukaemischem Blut, vereinzelt Zellen von besonders grosser Art, über deren Bedeutung und Zugehörigkeit wir bisher im Unklaren sind.

II. Über die Entstehungsorte der weissen Blutkörperchen.

Für die Auffassung der gesamten Bluthistologie ist es von einschneidender Bedeutung, dass man einen genauen Einblick gewinnt, ob und in welchem Masse die drei Systeme: Lymphdrüsen, Knochenmark, Milz, die mit dem Blut zweifellos in engsten Beziehungen stehen, zur Bildung desselben beitragen.

Der nächstliegende Weg, die Frage experimentell, durch Ausschaltung der betreffenden Organe zu entscheiden, ist leider nur für die Milz gangbar. Wir können daher die Bedeutung von Lymphdrüsen und Knochenmark, deren Ausschaltung in toto nicht möglich ist, lediglich durch anatomische und klinische Untersuchungen zu erkennen uns bemühen. Aber nur durch eine sorgfältige Combination von Tierexperimenten, anatomischen Untersuchungen und insbesondere klinischen Beobachtungen an einem grossen Material ist es möglich, Klarheit über diese und ähnliche höchst schwierige Fragen zu schaffen. Es kann nicht scharf genug betont werden, wie wichtig es ist, dass Jeder, der haematologische Arbeiten leisten will, zunächst sich an der Hand einer grossen Reihe von Untersuchungen allgemeine Erfahrungen sammeln muss, da sonst Irrtümern Thür und Thor geöffnet wird. So ist zum Teil vielfach versucht worden, den Mangel eigener Erfahrungen durch sorgfältige literarische Studien zu ersetzen; auf diese Weise geräth aber die Bluthistologie geradezu in einen circulus vitiosus, für den die neue Phase der Bluthistologie viele Beispiele liefert. Bezeichnend für diese Art zu arbeiten ist es auch, aus den Untersuchungen eines einzigen seltenen Falles sofort die weitgehendsten Schlüsse über die gesamte Pathologie des Blutes zu ziehen. (Beispiel: Troje's Veröffentlichung, der bei dem von ihm beschriebenen Fall nicht den lymphocytischen Charakter der Leukaemie erkannte und daher in der Ansicht, eine myelogene Leukaemie vor sich zu haben, alles, was bis dahin über diese Art festgestellt war, negierte und völlig umkehrte.) Ebenso schwer sind Irrtümer zu vermeiden, wenn man sich ausschliesslich auf Tierversuche ohne die Ergänzung durch klinische Erfahrung beschränkt, wie zahlreiche Arbeiten von Uskoff beweisen. Nicht der Anatom, nicht der Physiologe, sondern nur der Kliniker ist im Stande, Aufschluss über diese Fragen zu geben.

Schon in der Einführung zu diesem Capitel haben wir darauf hingewiesen, dass zur Zeit eine retrograde Bewegung in der Haematologie auffällt, die darauf ausgeht, die weissen Blutzellen sämmtlich als Derivat der Lymphocyten hinzustellen. Wenn wir von diesbezüglichen embryologischen Untersuchungen (Saxer) ganz absehen, so haben sowohl Anatomen, als Physiologen, als auch Kliniker einen ähnlichen Standpunkt eingenommen.

Von den anatomischen Arbeiten heben wir die Gulland's hervor, nach welchem alle Varietäten der Leucocyten nur verschiedene Entwicklungsstadien ein und desselben Elementes sein sollen. Er unterscheidet hyaline, acidophile und basophile Zellen und leitet alle von den Lymphocyten ab. Ähnliche Anschauungen, wenn auch in negativer Form, vertritt Arnold, der sagt, dass eine Unterscheidung der sogenannten Lymphocyten und der polymorphkernigen Leucocyten nach ihrer Provenienz auf Grund der Zellformen und des Verhaltens der Kerne zur Zeit nicht möglich ist. Auch eine Einteilung auf Grund der verschiedenen Granula sei nicht statthaft, weil dieselben Granula in verschiedenen Zellen und verschiedene Granula in derselben Zelle vorkämen. Gulland's und Arnold's Arbeiten berücksichtigen vielfach die differentielle Färbung der Granula; dass wir jedoch für ihre Befunde nicht auf die von ihnen gegebenen Erklärungen angewiesen sind, werden wir bei der speciellen Besprechung der granulierten Zellen und der Granula auseinanderzusetzen haben.

Experimentelle Arbeiten in diesem Bereich der Haematologie hat in neuerer Zeit (seit 1889) besonders Uskoff publiciert. Dieselben haben ihn dazu geführt, in den weissen Blutkörperchen die Entwicklungsreihe einer Zellform zu sehen und hierbei drei Altersstufen zu unterscheiden: 1. „junge Zellen", die unseren Lymphocyten entsprechen; 2. „reife Zellen" (globules mûrs), grosse Zellen mit ziemlich grossem und unregelmässig gestaltetem Kern, die somit wohl unsere grossen mononucleären und Übergangsformen sind; 3. „alte Zellen" (globules vieux), die unsere polynucleären Zellen repräsentiren. Die eosinophilen Zellen fallen demnach vollständig aus dem Rahmen dieser Einteilung.

Von Klinikern hat neuerdings A. Fränkel dieselben Bahnen beschritten und auf Grund seiner später ausführlich zu besprechenden Erfahrungen bei der acuten Leukaemie der Uskoff'schen Lehre sich angeschlossen, dass die Lymphocyten als junge Zellen und Vorstufen der anderen Leucocyten anzusehen sind. Nur wenige Autoren (z. B. C. S. Engel, Ribbert) haben gegen diese Vermischung aller Zellformen des Blutes Einspruch erhoben und an der alten Ehrlich'schen Einteilung festgehalten. Da jedoch in so zahlreichen Arbeiten im Bereich der verschiedenen medicinischen Disciplinen die nahe Verwandtschaft auf das eindringlichste gelehrt wird, seien hier die Gründe, die für die scharfe Trennung der Lymphocyten von der Knochenmarkgruppe sprechen, kurz zusammengefasst und die grosse Bedeutung, welche diese scheinbar rein theoretischen Fragen für die klinische Beobachtung haben, hervorgehoben. Die wichtigsten Aufschlüsse über diesen Punkt werden wir erhalten, wenn wir den Anteil, den die verschiedenen Provinzen des haematopoëtischen Systems an der Bildung des Blutes, speciell der farblosen Elemente, haben, etwas genauer besprechen.

a) Die Milz.

Die Frage, ob die **Milz** weisse Blutkörperchen erzeuge, spielt schon seit den ersten Zeiten der Haematologie eine grosse Rolle.

Die Beteiligung der Milz an der Bildung der weissen Blutkörperchen suchte man anfänglich durch Zählung der weissen Blutkörperchen in den zu- und abführenden Gefässen der Milz zu ergründen und wollte sogar aus einer Vermehrung in der Vene gegenüber der Arterie die blutbildenden Fähigkeiten der Milz schon bewiesen haben. Aber die Resultate dieser Zählungen sind sehr schwankende; den Untersuchern, die eine Vermehrung in der Vene fanden, stehen ebenso gewichtige entgegen, und nach den heutigen Erfahrungen wird man diesen so groben Untersuchungsmethoden überhaupt keinen Wert beimessen wollen.

Aus den späteren Untersuchungen ist als sichere Thatsache hervorzuheben, dass nach Exstirpation der Milz eine Vergrösserung verschiedener Lymphdrüsen sich ausbildet, während die Veränderungen der Schilddrüse, die von manchen beobachtet wurden, nicht als constant bezeichnet werden können.

Ferner sind hier Blutuntersuchungen zu erwähnen, die Mosler, Robin, Winogradow, Zesas u. a. bei entmilzten Tieren und Menschen angestellt haben und die eine nach längerer Zeit sich einstellende Leucocytose bereits nachwiesen. Ausführliche Untersuchungen hat im Jahre 1888 Prof. Kurloff in Ehrlich's Laboratorium angestellt und das Verhalten des Blutes nach Milzexstirpation sorgfältig studiert. Da die Arbeit von Prof. Kurloff bisher nur russisch erschienen ist, seien ihre wichtigen Resultate hier ausführlicher dargestellt. Kurloff benutzte zu seinen Versuchen das Meerschweinchen, weil dieses durch eine ganz einzig dastehende Eigenart des Blutes sich ganz besonders hierzu eignet.

Um die wichtigen Untersuchungen und Ergebnisse systematisch darstellen zu können, ist es unerlässlich, die normale Histologie des Meerschweinchenblutes nach Kurloff kurz zu skizzieren.

Im Blute des gesunden Meerschweinchens finden sich folgende Elemente.

I. Körnchenführende Zellen.

1. Polynucleäre mit pseudoeosinophiler Granulation. Diese Granulation, die von Ehrlich schon früher beim Kaninchen gefunden worden ist, ist leicht von der wahren eosinophilen zu unterscheiden, da sie viel feiner ist und in Eosin-Aurantia-Nigrosin-Gemischen sich ganz anders färbt. Einen principiellen Unterschied dieser beiden Zellformen haben wir darin zu sehen, dass nach Kurloff diese Körnelung von säurehaltigen Lösungen äusserst leicht gelöst wird, während sie in alkalischen bestehen bleibt; wohl ein Hinweis darauf, dass die Granulation aus einem schwer löslichen basischen Körper besteht, der mit Säuren lösliche Salze bildet. Die wahre eosinophile Körnelung bleibt hingegen unter solchen Versuchsbedingungen völlig unverändert.

Diese pseudoeosinophilen, polynucleären Zellen entsprechen in ihrer Function den neutrophilen polynucleären des Menschen; ihre Zahl beträgt 40—50% aller weissen Zellen. Als die Ursprungsstätte dieser Zellart ist das rote Knochenmark anzusehen, das ausserordentlich zahlreiche pseudoeosinophile Zellen birgt, und zwar findet man in ihm alle Übergänge von mononucleären Körnchen führenden Zellen bis zu den ausgebildeten polynucleären.

2. Die typischen eosinophilen Leukocyten, die völlig den beim Menschen gefundenen entsprechen und etwa 1% der Menge der weissen betragen.

3. Die von Kurloff so bezeichneten „nigrosinophilen Zellen"; diese entsprechen in ihrer allgemeinen Erscheinung, in der Grösse der Zelle und der Granulation vollkommen der eosinophilen Zelle. Ein Unterschied wird nur durch eine chemische Differenz der Körnung herbeigeführt, indem diese in dem Aurantia-Eosin-Nigrosin-Gemisch sich im Tone des Nigrosin färben, während die eosinophilen Zellen rot werden. Auch im Triacidpräparat zeigen die beiden Körnelungen stets verschiedene Nuancierungen, indem die nigrosinophilen Zellen sich in einem mehr schwärzlichen Farbenton tingieren.

II. Körnchenfreie Zellen.

α) Zellen mit Vacuolen.

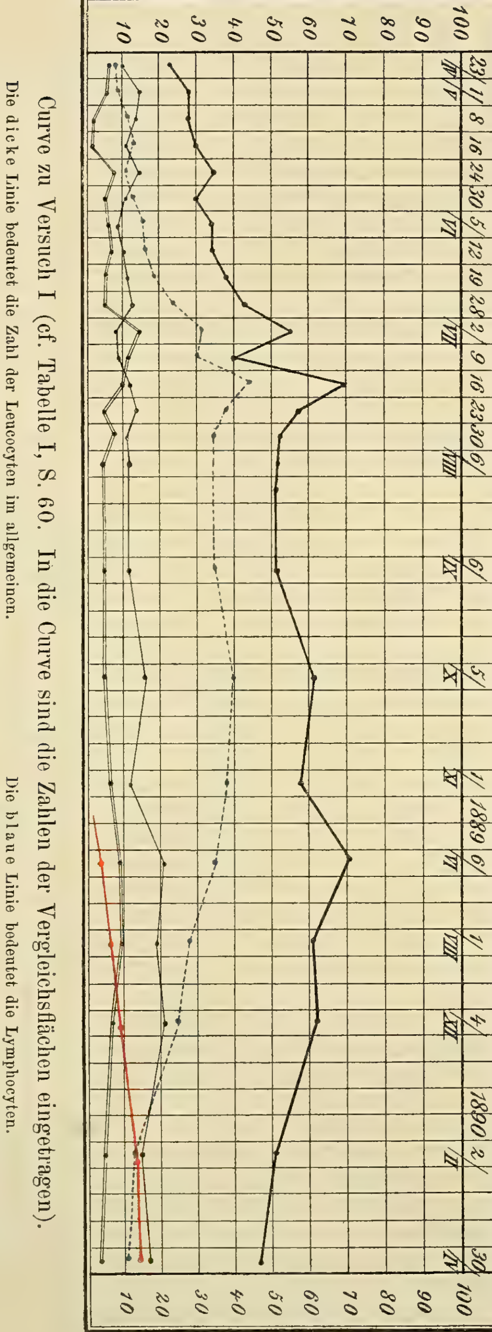
Hier finden wir eine ganz besondere, für das Meerschweinchenblut charakteristische Zellgruppe, die im Blute die Umwandlung von grossen mononucleären zu Uebergangsformen und polynucleären zeigen, sich aber, wie betont, durch den Mangel jeglicher Granulation auszeichnen. Dafür finden wir in diesen Zellen im Protoplosma ein rundliches, kernähnliches Gebilde, das sich auch mit Kernfarbstoffen anfärbt und möglicher Weise in das Gebiet des Nebenkernes zu rechnen ist. Wir haben den Eindruck erhalten, dass es sich hier um eine Vacuole handelt, die mit Secretstoff der Zellen ausgefüllt ist. An einer grösseren Serie von Präparaten kann man über die Entwicklung und das Schicksal dieser Gebilde einigen Aufschluss erhalten. Zunächst erscheinen sie als einzelne mit dem Zellkern in keinem Zusammenhang stehende punktförmige Kerne im Protoplasma; allmählich vergrössern sie sich und gewinnen einen bedeutenden Umfang. Wenn sie etwa die Grösse des Zellkernes erreicht haben, scheinen sie, beziehungsweise ihr Inhalt, die Protoplasmahülle der Zelle zu durchbrechen und die Zelle zu verlassen.

Die Anzahl dieser vacuolenhaltigen Zellen ist 15—20% der farblosen Blutkörperchen.

β) Typische Lymphocyten.

deren Habitus völlig dem der oben geschilderten menschlichen Lymphocyten entspricht und die 30—35% der Gesammtmenge der Leucocyten ausmachen.

Kurloff hat nun in äusserst sorgfältigen und mühseligen Untersuchungen die Gesammtzahlen der Leucocyten und dann durch die Procentzahlen auch die absolute Menge der pseudoeosinophilen, neutrophilen, der eosinophilen und der Gruppe der vacuolenhaltigen Zellen, sowie der Lymphocyten bestimmt und konnte so zahlenmässig beweisen, dass in uncomplicierten Fällen von Entmilzung, bei denen entzündliche, mit einer Vermehrung der polynucleären, neutrophilen Körperchen einhergehende Processe vermieden sind, im Laufe der Zeit eine einseitige, allmählich ansteigende Vermehrung der Lymphocyten aufs Doppelte und Dreifache ergeben, während die Menge aller anderen Elemente vollkommen unverändert bleibt.



Curve zu Versuch I (cf. Tabelle I, S. 60. In die Curve sind die Zahlen der Vergleichsflächen eingetragen).

Die dicke Linie bedeutet die Zahl der Leucocyten im allgemeinen.
Die dünne Linie — die Zahl der kernhaltigen, eigentlich pseudoeosinophilen Zellen.
Die blaue Linie bedeutet die Lymphocyten.
Die doppelte Linie — die grossen mononucleären Zellen.
Die rote Linie — die eosinophilen Zellen.

Kurloff stellte seine Zählungen in folgender Weise an: Er bestimmte zunächst an einer grossen Anzahl von Zellen (500 bis 1000) das gegenseitige Verhältnis der einzelnen weissen Blutkörperchen zu einander. Eine derartige Zählung gibt aber gar keinen Aufschluss darüber, ob die eine oder andere Zellform eine absolute Vermehrung, beziehungsweise Verminderung erfahren hat. Es kann z. B. eine Herabsetzung des Procentgehaltes der Lymphzellen durch zwei ganz verschiedene Factoren bedingt sein: 1. durch eine verminderte Production von Lymphocyten, 2. durch einen erhöhten Import polynucleärer Gebilde, der naturgemäss die relative Zahl der Lymphocyten herunterdrückt. Es war also ein dringendes Bedürfnis nach einer Untersuchungsmethode vorhanden, welche Veränderungen der absoluten Zahl der einzelnen Formen von Leucocyten anzeigt. Kurloff bediente sich hiezu des „Vergleichsfeldes“; d. h. er zählte mit Hilfe eines verschiebbaren Objecttisches die auf eine bestimmte Fläche des Bluttrockenpräparates

(0·22 mm^2) fallenden einzelnen Formen. Dieses Verfahren liefert sehr genaue Resultate, wenn für dasselbe nur tadellos ausgeführte gleichmässig ausgebreitete Präparate benützt werden. Folgende Zahlen (aus Versuch II) mögen die Art und das Resultat dieser Methode veranschaulichen:

Am 12. April gezählt:	52% pseudoeos.,	10% Lymphocyten
„ 2. Sept. (ein Monat nach der Operation)	22% „	58% „

Mit Hilfe der Vergleichsfläche wurden diese Zahlen durch folgende Durchschnittswerte ergänzt. Es fanden sich auf der Vergleichsfläche:

12. April	38 weisse Blutk.,	davon	19·8 pseudoeos.,	10·6 Lymphocyten
2. Sept.	81 „	„	18·0 „	46·9 „

Aus diesem Beispiel geht unzweideutig hervor, dass die Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen sich ungefähr verdoppelt hatte, dass aber bei dieser Vermehrung ausschliesslich die Lymphocyten beteiligt waren, und die pseudoeosinophilen Zellen nicht die mindeste Zunahme erfahren hatten.

Die Resultate, welche Kurloff mit Hilfe dieser Methode bei entmilzten Tieren erzielt hat, mögen in einem seiner Originalversuche und der zugehörigen Curve und Tabelle veranschaulicht werden.

Versuch I. Junges weibliches Tier, Gewicht 234 *gr*. Zahl der rothen Blutkörperchen in einem Cubikcentimeter Blut vor der Operation 5,780.000, Zahl der weissen 10.700. Am 19. April 1888 wurde die Milz exstirpiert, die Wunde heilte per primam. Die Ergebnisse der weiteren Blutuntersuchungen finden sich in der folgenden Tabelle (Tabelle I).

Aus der Tabelle und Curve kann man sich überzeugen, dass die Zahl der weissen Blutkörperchen in den ersten sieben Monaten auf der Vergleichsfläche des Präparates sich mehr als verdoppelt hat, und dass diese Vermehrung ganz und gar von der Überfüllung des Blutes mit Lymphocyten abhängig war, da die kernhaltigen oder Knochenmarkselemente und die grossen mononucleären Zellen während der ganzen Zeit fast auf derselben Höhe blieben. Etwas anders verhalten sich die Veränderungen der procentualen Verhältnisse. Letztere steigen für die Lymphocyten nur von 35 auf 66%, während sie für die übrigen deutlich fallen: für die kernhaltigen von 44% auf 22% und für die grossen mononucleären von 18 auf 9%. Erst im Laufe des zweiten Jahres tritt eine sehr erhebliche relative und absolute Vermehrung der eosinophilen Zellen ein; die Werte steigen allmählich von circa 1·0% auf 28·9%, beziehungsweise von 0·5 der Vergleichsfläche auf 13·9. Die letzte Blutuntersuchung wurde bei diesem Tiere am 30. April 1890 angestellt, d. h. zwei Jahre nach Entfernung der Milz. Das Tier ist völlig gesund, warf vier gesunde Junge von einem entmilzten Vater erzeugt — die Jungen haben eine völlig normale Milz, das Blut derselben weist ebenfalls keine Abnormitäten auf.

Tabelle I.

Datum	Leukocyten		Pseudo-eosinophile Zellen		Lymphocyten		Grosse mononucleäre Zellen		Eosinophile Zellen		Nigrosinophile Zellen	
	gezählt	auf der Vergleichsfläche	%	auf der Vergleichsfläche	%	auf der Vergleichsfläche	%	auf der Vergleichsfläche	%	auf der Vergleichsfläche	%	auf der Vergleichsfläche
1888												
19. April.	500	—	44·7	—	35·4	—	18·4	—	1·1	—	0·5	—
23.	990	24	40·4	9·7	35·6	8·5	21·6	5·2	1·9	0·4	0·4	0·09
1. Mai.	858	28	47·0	13·6	32·6	9·1	18·0	5·0	0·9	0·2	0·3	0·08
8.	934	28	45·2	12·6	40·3	11·3	14·3	4·0	0·6	0·2	0·4	0·1
16.	1122	30	38·4	11·5	47·7	14·3	10·3	3·1	3·3	0·9	0·2	0·06
24.	1722	35	40·1	14·0	35·0	12·2	23·6	8·3	1·0	0·3	0·1	0·03
30.	900	30	36·6	10·9	44·4	13·3	18·4	5·5	0·1	0·03	0·3	0·09
5. Juni.	825	33	28·4	9·4	49·3	16·2	20·0	6·6	1·7	0·6	0·4	0·1
12.	1314	33	28·0	9·3	49·0	16·2	20·0	6·6	2·2	0·7	0·8	0·3
19.	917	37	32·4	11·9	52·3	19·3	14·5	5·4	0·6	0·3	0·2	0·07
28.	802	42	30·5	12·8	56·4	23·7	11·7	4·9	0·7	0·3	0·4	0·2
2. Juli.	1062	56	16·5	9·2	57·1	31·9	25·6	10·3	1·2	0·7	1·2	0·7
9.	1245	51	17·6	8·9	59·1	30·1	21·8	11·1	0·8	0·4	0·8	0·4
16.	974	69	17·5	12·0	66·4	45·8	15·7	10·8	0·2	0·1	0·2	0·1
23.	1156	58	21·7	12·6	67·2	38·9	9·5	5·5	1·5	0·9	0·2	0·1
30.	802	54	20·2	10·7	65·4	34·6	12·8	6·8	1·4	0·7	—	—
6. Aug.	910	52	21·7	11·3	67·3	34·9	9·7	4·9	1·0	0·5	0·3	0·2
6. Sept.	815	51	23·0	11·7	65·8	33·5	9·8	4·9	0·9	0·5	0·4	0·2
5. Oct.	625	62	26·4	16·3	64·4	39·9	8·5	5·2	0·6	0·4	—	—
4. Nov.	800	58	22·5	13·0	66·4	38·5	9·6	7·3	0·9	0·5	0·5	0·2
1889												
10. April.	700	—	29·8	—	53·3	—	14·8	—	1·2	—	0·6	—
6. Juni.	900	71	28·2	20·0	50·1	35·6	12·9	9·1	8·2	5·8	0·6	0·4
1. Aug.	670	62	30·6	18·9	44·2	27·4	15·2	9·4	9 6	5·9	0·4	0·2
4. Dec.	731	63	36·0	22·0	38 3	24·1	11·3	7·1	13·8	8·7	0·6	0·4
1890												
2. Febr.	622	51	32·3	16 5	30·1	15·3	11·1	5·6	26·0	13·2	0·5	0·2
30. April.	500	48	36·5	17·5	24·5	11·7	9·4	4·5	28 9	13·9	0·6	0·3

Dass es sich bei diesem Versuch Nr. 1 nicht etwa um eine abnorme Erscheinung bei einem einzelnen Tier handelt, mögen die Resultate weiterer Versuche beweisen, die wir hier kurz in Tabellenform wiedergeben.

Nr. der Versuche	Anzahl der weissen Blutkörperchen		
	vor Ausschaltung der Milz	Am Schlusse des ersten Jahres	Am Schlusse des zweiten Jahres
1	10.700	14.200	18.000
2	12.000	27.600	32.000
4	15.000	19.200	19.000
Durchschnitt	12.600	20.333	23.300

Indem Kurloff weiterhin das Procentverhältnis der einzelnen Arten der weissen Blutkörperchen feststellte, erhielt er folgendes Resultat:

Nr. der Versuche	Vor der Operation				Am Schlusse des ersten Jahres				Am Schlusse des zweiten Jahres			
	Polynucleäre körnige Zellen	Lymphocyten	Mononucleäre	Eosinophile	Polynucleäre körnige Zellen	Lymphocyten	Mononucleäre	Eosinophile	Polynucleäre körnige Zellen	Lymphocyten	Mononucleäre	Eosinophile
1	4782	3788	1969	117	4232	7568	2101	170	6570	4410	1692	5202
2	6276	3360	2244	72	5464	16615	2980	2539	5824	20861	2688	2240
4	6715	5250	2595	450	6568	10041	3686	96	7108	3009	2138	7543

Aus diesen Untersuchungen entnehmen wir also Folgendes:

1. Für das Meerschweinchen ist die Milz kein unumgänglich lebenswichtiges Organ, da die Thiere die Splenectomie ohne weiteres ertragen, sich weiter normal entwickeln und auch an Gewicht gut zunehmen.

2. Der nach der Operation sich entwickelnden Hypertrophie und Hyperplasie der Lymphdrüsen, besonders der Mesenterialdrüsen entspricht eine Lymphocytose, die im Verlaufe des ersten Jahres nach der Operation so constant auftritt, dass sie als charakteristisches Merkmal für das Fehlen der Milz gelten kann. Diese Vermehrung kann das Doppelte desselben und mehr betragen. Wir müssen daraus annehmen, dass der Ausfall der Milzfunction vom Lymphdrüsensystem gedeckt wird. Diese Periode der Lymphaemie kann wohl bei einigen Thieren ausnahmsweise durch Jahre persistieren; bei der Mehrzahl jedoch geht sie schon im Laufe des ersten Jahres zurück, ja es können sogar nun geringere Mengen von Lymphocyten als normal produciert werden.

3. Im Gegensatz hiezu zeigen die Knochenmarkzellen, die polynucleären pseudoeosinophilen Zellen im Laufe des ersten Jahres nicht die mindeste Schwankung. Berücksichtigt man, dass diese normalerweise

sich ausschliesslich im Knochenmark vorfinden, und dass die Entzündung bei entmilzten Tieren genau wie bei normalen mit einer acuten pseudoeosinophilen Hyperleucocytose einhergeht, so muss man zugeben, dass die Production und Function dieser Zellart ganz unabhängig von der Milz sind und demnach an ihrer myelogenen Natur nicht zu zweifeln ist.

4. Besonders wichtig ist, dass die Gruppe der sogenannten mononucleären und der mit ihnen zusammenhängenden Leucocyten keine deutliche Vermehrung erfährt. Da normalerweise diese Zellen sowohl in der Milz als im Knochenmark vorkommen, werden wir annehmen müssen, dass das Knochenmark auch in der Norm die Hauptmasse derselben ins Blut wirft, und dass daher der Ausfall des Milzanteiles leicht durch wenig erhöhte Thätigkeit des Knochenmarkes gedeckt werden kann. Wäre die Milzquote eine bedeutende, so müsste nach allgemeinen biologischen Erfahrungen sogar eine Überproduction der betreffenden Zellart im vicariierenden Organ eintreten.

5. Höchst interessant ist die Vermehrung der eosinophilen Zellen, die constant im zweiten Jahre nach der Operation auftritt und zu einer ganz kolossalen Erhöhung ihrer absoluten und relativen Zahlen führt. Der Procentgehalt stieg einmal bis zu 34·6 %, und ihre absolute Menge betrug am Ende des zweiten Jahres durchschnittlich das 30—50 fache der Anfangszahl (s. Tabelle).

Aus Kurloff's Untersuchungen geht also hervor, dass die Milz des Meerschweinchens eine ganz unbedeutende Rolle bei der Bildung der weissen Blutkörperchen spielt, und dass nach Splenectomie compensatorische Functionen im ersten Jahre nur seitens der Lymphdrüsen eintreten; im zweiten Jahre findet sich dann eine hochgradige Vermehrung der eosinophilen Zellen. Besonders hervorzuheben ist noch einmal, dass die Milz gar nichts mit der Bildung der pseudoeosinophilen polynucleären Zellen, die das Analogon der polynucleären neutrophilen des Menschen sind, zu thun hat. — — —

Wie verhalten sich nun zu diesen Kurloff'schen Beobachtungen, die man ja als Eigentümlichkeiten der betreffenden Tierart auffassen kann, die Beobachtungen am Menschen?

Völlig analoges Material gewähren Fälle, wo bei gesunden Leuten infolge eines Traumas die Splenectomie notwendig geworden ist. Leider ist das diesbezügliche Material äusserst selten, aber es wäre von allergrösstem Wert, wenn bei einem derartigen Fall systematisch durch Jahre hindurch die Blutveränderungen studiert würden. Wir haben selbst bei zwei Patienten unmittelbar nach der Operation unsere Untersuchungen begonnen, aber nicht fortführen können, weil schon innerhalb der ersten Woche nach der Exstirpation der exitus letalis eintrat. Bis jetzt sind

im Ganzen nur sieben Fälle von Milzruptur mit nachfolgender Splenectomie veröffentlicht, wie aus der Zusammenstellung von v. Beck hervorgeht. Von diesen sieben Fällen sind nur zwei, und zwar einer von Riegner (Breslau), der andere von v. Beck (Karlsruhe) zur Genesung gelangt. Durch die Liebenswürdigkeit der genannten Herren war es uns möglich, selbst Präparate von den beiden betreffenden Patienten zu untersuchen.

Der Fall von v. Beck wurde am 15. Juni 1897 operiert. Wir erhielten ein Bluttrockenpräparat ungefähr 6 Monate post operationem. Die Untersuchung desselben, bei der aus äusseren Gründen eine genaue zahlengemässe Analyse nicht vorgenommen werden konnte, ergab eine erhebliche Lymphaemie; die Lymphocyten gehörten in überwiegender Anzahl den grösseren Formen an; die Eosinophilen waren sicher nicht vermehrt. Es wird uns hoffentlich möglich sein, das Schicksal dieses Falles weiter zu verfolgen.

Von dem zweiten Fall (G.), am 17. Mai 1892 von S.-R. Dr. Riegner in Breslau wegen Trauma operiert und später beschrieben, haben wir Zählungen an älteren und frischen Präparaten gemacht. Bemerkenswert ist, dass dieser Fall nicht uncompliciert ist, da wegen einer Gangrän eine Amputation des Oberschenkels kurze Zeit nach der Splenectomie gemacht worden war.

Wir fanden folgende Zahlen:

Präparate vom	Polynucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre
12. Juni 1892	81·9%	15·9%	1·3%	—
11. October 1892	80·0%	13·7%	4·0%	1·7%
September 1897	56·8%	33·1%	3·5%	1·5%

Es ist sehr zu bedauern, dass uns Trockenpräparate nur aus dem Beginn und dem Ende der fünfjährigen Beobachtungsperiode zur Verfügung standen. Es scheint nach Riegner's Mitteilung, als ob in diesem Falle die Lymphocytose einen Monat nach der Operation eingesetzt und sehr lange angedauert hat, ähnlich wie dies Kurloff bei einigen Tierversuchen gefunden hat. So wenig eine Vermehrung der polynucleären Zellen im Sinne einer Abnormität zu bedeuten hat, so beachtenswert ist jede Vermehrung der Lymphocyten, die in diesem Falle nach Ablauf des fünften Jahres nachweisbar war. Die eosinophilen Zellen bewegten sich zu dieser Periode an der oberen Grenze des Normalen. Es ist nach allen Erfahrungen wahrscheinlich, dass ihre Zahl in der Zwischenzeit eine intercurrente Erhöhung erfahren hatte.

Häufiger sind diejenigen Fälle, bei denen eine Splenectomie wegen Erkrankungen der Milz vergenommen worden ist. Unter diesen lassen von vornherein die Milzcysten die reinsten Resultate erwarten, weil häufig die

von der Cystenbildung nicht betroffene Milzpartie ganz normale Structur zeigt und demgemäss auch physiologische Functionstüchtigkeit besitzt. Dagegen kann die Ectomie chronischer Milztumoren insofern für den Blutbefund belanglos bleiben, als durch die pathologischen Veränderungen die Function der Milz schon lange vorher ausgeschaltet gewesen sein kann.

Von den hierzu gehörigen Fällen ist an erster Stelle der bekannte und so sorgfältig beobachtete Fall von B. Credé zu erwähnen. Bei einem 44 Jahre alten Manne wurde wegen einer grossen Milzcyste die Milz exstirpiert. Nach der Operation entwickelte sich innerhalb zweier Monate eine geradezu leukämische Beschaffenheit des Blutes, die ausschliesslich durch die Vermehrung der Lymphocyten bedingt war, wie aus Credé's Angaben und der dem Aufsatz beigefügten Tafel hervorgeht. Ferner ist bemerkenswert, dass vier Wochen nach der Operation eine schmerzhafte teigige Schwellung der ganzen Schilddrüse eintrat, welche in Schwankungen fast vier Monate bestand. Dieselbe bildete sich bis auf einen geringen Rest gleichzeitig mit der allgemeinen Wiederherstellung des Patienten zurück. Wir bemerken noch, dass die Schwellung der Thyreoidea, die zweifellos im engsten Zusammenhange mit der Splenectomie steht und das höchste Interesse erheischt, doch nicht eine ganz regelmässige Begleiterscheinung dieser Operation ist, wie sie denn z. B. in dem Fall von v. Beck nicht eingetreten ist.

Die neuesten Arbeiten über Exstirpation bei Milzerkrankungen rühren von Hartmann und Vaquez her. Aus den Untersuchungen dieser Autoren hat sich Folgendes ergeben: 1. Eine leichte postoperative Vermehrung der roten Blutkörperchen und eine echte acute Hyperleucocytose gehen rasch vorüber. 2. Der Haemoglobingehalt sinkt anfänglich, stellt sich jedoch langsam wieder her. 3. Nach 4—8 Wochen stellt sich eine Lymphocytose ein von wechselnder Dauer. 4. Sehr spät erst, nach vielen Monaten, zeigt sich eine mässige Eosinophilie.

Wir selbst haben drei einschlägige Fälle untersuchen können.

Der erste betraf eine Patientin, die wir durch das Entgegenkommen des Herrn Oberarztes Dr. A. Neumann selbst untersuchen konnten. Derselben (Frau St.), war die Milz von E. Hahn wegen eines Echinococcus am 5. Februar 1895 herausgenommen worden. Man kann wohl annehmen, dass schon vor der Operation die Milz nicht mehr normal functioniert hat. Am 2. September 1897 fanden wir folgende Zahlenverhältnisse:

Polynucleäre neutrophile	76·5%
Lymphocyten	18·4%
Eosinophile	3·4%
Grosse Mononucleäre	1·1%
Mastzellen	0·4%

Also ein fast normaler Befund. In Betracht ist dabei zu ziehen, dass z. Z. eine beginnende Phthisis pulmonum besteht, auf deren Rechnung wohl eine rela-

tive Vermehrung der polynucleären Elemente gesetzt werden muss, ohne welche die Procentzahlen der Lymphocyten und Eosinophilen vielleicht höher ausgefallen wären.

Die Kenntnis zweier anderer Fälle verdanken wir der Güte des Herrn Professor Dr. Jonnescu in Bukarest. Der eine Fall betraf einen Mann von ungefähr 40 Jahren, bei dem die Milzexstirpation wegen Megalosplenie am 27. September 1897 vorgenommen wurde. Heilung per primam. Die weissen Blutkörperchen waren andauernd vermehrt. Das Verhältniss der weissen zu den roten 1 : 120 bis 1 : 130, die Zahl der roten durchschnittlich 3,000.000. Unsere eigene Blutuntersuchung aus Präparaten, die etwa zwei Monate nach der Operation gewonnen waren, zeigte uns eine ganz entschiedene Lymphaemie, und zwar ebenfalls ein Vorwiegen der grösseren Lymphzellen; die eosinophilen und Mastzellen waren deutlich vermehrt. Genauere Zahlenangaben hierüber wollen wir nicht machen, weil die uns übersandten Präparate nicht genügend gleichmässig ausgestrichen waren.

Von dem zweiten Fall, der ebenfalls wegen Megalosplenie operiert worden ist, bekamen wir leider nur stark beschädigte Präparate in die Hand. Immerhin liess sich soviel mit Sicherheit feststellen, dass keine erhebliche Vermehrung der Lymphocyten bestand. Dagegen waren die eosinophilen deutlich, die Mastzellen in geringerem Masse vermehrt. Es ist wahrscheinlich, dass die Vermehrung der beiden letzten Zellarten nicht eine Folge der Milzexstirpation als solcher ist, sondern eher der Ausdruck der reactiven Veränderungen, die durch den Ausfall der Milzfunction schon vor der Operation angeregt worden waren.

Solche Fälle von Splenectomie bilden für unsere Untersuchungen den Übergang zu den chronischen Erkrankungen der Milz. Hier ist die Beurteilung sehr schwierig, da man nie weiss, wie weit bei den meist chronischen Erkrankungen durch das Allgemeinleiden die einzelnen Organsysteme in ihrer Function geschädigt oder beeinflusst sind. Eine Vermehrung der Lymphocyten würde, falls Lymphdrüsenerkrankungen auszuschliessen sind, auf functionelle Ausschaltung der Milz bezogen werden dürfen.

Finden wir dagegen bei chronischen Milztumoren eine Vermehrung der eosinophilen Zellen, so wird man diese auf die Kurloff'sche secundäre Reaction des Knochenmarkes zu beziehen haben. Solche Fälle finden sich in der Literatur mehrfach; z. B. führen Müller und Rieder drei Fälle von Tumor lienis an, die durch Lues congenita, Cirrhosis hepatis, Neoplasma der Schädelhöhle bedingt waren, und bei denen die Werte der Eosinophilen 12·3%, 7·0%, 6·5% betrugen, während in drei Fällen von acutem Milztumor bei Typhus abdominalis die Zahlen von 0·31% bis maximal 0·82% gefunden wurden. Diese Autoren haben schon in der erwähnten Arbeit die Frage aufgeworfen, „ob die Vermehrung der eosinophilen Zellen mit dem Milztumor in Beziehung stände oder mit einer Beteiligung des Knochenmarkes, etwa gesteigerten Function desselben, infolge Vicariierens für die mehr oder weniger an der Blutbildung ausgeschaltete Milz, nachdem Ehrlich entschieden die Behauptung aufgestellt hatte, die wahr-

scheinliche Bildungsstätte der eosinophilen Zellen sei das Knochenmark“.

Nach dem Angeführten dürfte nunmehr kein Zweifel übrig bleiben, dass die Frage ganz in Ehrlich's Sinne zur Entscheidung gekommen ist.

Welches sind nun aber die physiologischen Functionen der Milz, wenn sie auch für die Erhaltung des Lebens entbehrlich sind? Wir haben ihre Hauptaufgabe wohl darin zu sehen, dass sie zum grossen Teil die innerhalb der Blutbahn zerfallenden Fragmente der roten und der weissen Blutkörperchen in sich aufnimmt, so dass das wertvolle Material nicht ganz dem Organismus verloren geht. So hat Ponfick nachgewiesen, dass sie bei Zerstörung der roten Blutkörperchen einen Teil der „Schatten“ aufnimmt, und deshalb den Milztumor als spodogenen Milztumor (*σπόδος*, Trümmer) bezeichnet. Einen entsprechenden Nachweis hat Ehrlich für die Zerfallsproducte der weissen Blutkörperchen erbracht und nachgewiesen, dass der Milztumor, der bei vielen Infectionskrankheiten und bei Phosphorvergiftung entsteht, zum grossen Teil dadurch bedingt ist, dass die Trümmer des neutrophilen Protoplasmas vom Milzparenchym aufgenommen werden.

Die Frage über die Beziehungen der Milz zur Neubildung der roten Blutkörperchen gehört zu den Aufgaben der vergleichenden Anatomie. Die Erfahrungen, die in dieser Hinsicht bei der einen Tierart gemacht worden sind, dürfen durchaus nicht für andere Geltung beanspruchen. Bei den niederen Wirbeltieren, wie bei Fischen, Fröschen, Schildkröten, auch noch bei den Vögeln, ist die blutbildende Fähigkeit der Milz ausgesprochen und von grosser Bedeutung. Bei den Säugetieren dagegen ist dies teils gar nicht, teils nur in sehr geringem Massstabe zu erweisen. In relativ grosser Menge sehen wir kernhaltige rote Blutkörperchen in der Milz normaler Mäuse; spärlicher und oft nur bei genauerer Untersuchung sind sie in der von Kaninchen zu finden. Beim Hunde treten sie nur dann auf, wenn durch Aderlässe eine Anaemie herbeigeführt worden ist, physiologisch fehlen sie. In der menschlichen Milz sind aber weder in der Norm, noch bei Fällen schwerer Anaemie, sondern ausschliesslich bei leukaemischen Erkrankungen kernhaltige rote Blutkörperchen zu finden. Auch U. Gabbi in seiner jüngst erschienenen Arbeit über die haemolytische Function der Milz hebt den Unterschied zwischen den verschiedenen Tierclassen hervor. Beim Meerschweinchen fand er den Charakter der Milz als Einschmelzungsorgan für die roten Blutkörperchen sehr ausgeprägt, beim Kaninchen nur angedeutet. Bei entmilzten Meerschweinchen stieg dementsprechend die Zahl der roten Blutkörperchen um durchschnittlich 377.000 im mm^3, der Haemoglobingehalt um 8·2%; nach der Splenectomie der Kaninchen blieben diese Werterhöhungen aus.

Fassen wir aus den voranstehenden Auseinandersetzungen das Ergebnis kurz zusammen, so müssen wir sagen, dass die Bedeutung der Milz für die Production der weissen Blutkörperchen keineswegs erheblich sein kann, und dass, wenn wirklich Zellen von ihr produciert werden, dies körnchenfreie sein müssen. Die Milz steht somit in ihrer Function in engerer Beziehung zum Lymphdrüsensystem, als zum Knochenmark. Sicherlich hat die Milz zu der gewöhnlichen Leucocytose nicht die geringste Beziehung*).

β) Die Lymphdrüsen.

Da es unmöglich ist, experimentell sämtliche Lymphdrüsen von der Beteiligung an der Blutbildung auszuschalten, sind wir fast ganz auf klinische und anatomische Untersuchungen angewiesen, um uns über diese Frage Aufschluss zu suchen.

Dass die Lymphocyten des Blutes vollkommen mit denen der Lymphdrüsen, beziehungsweise des sonstigen lymphatischen Apparates identisch sind, und zwar sowohl die kleinen als die grösseren Zellformen, ist seit Virchow's Aufstellung des Lymphocytenbegriffes unbestritten und geht für jedermann aus der vollkommenen Übereinstimmung im allgemeinen morphologischen Charakter, in den färberischen Eigenschaften des Protoplasmas und des Kernes und der Abwesenheit von Granulationen hervor.

Dafür, dass die Lymphocyten des Blutes nun auch wirklich dem lymphatischen Apparat entstammen, sprechen reichliche klinische Erfahrungen. Ehrlich hat schon früher darauf aufmerksam gemacht, dass dann, wenn ausgedehnte Partieen des Lymphdrüsensystems durch Neubildungen und ähnliches ausgeschaltet sind, die Zahl der Lymphocyten ganz erheblich vermindert sein kann. Diese Erfahrungen sind seitdem von verschiedenen Autoren bestätigt worden. Z. B. beschreibt Reinbach mehrere Fälle maligner Tumoren, besonders von Sarcomen, in denen der Procentgehalt der Lymphocyten, der normal ca. 25% beträgt, ganz erheblich herabgesetzt war; in einem Falle von Lymphosarcoma colli machten

*) C. S. Engel hat jüngst vorgeschlagen, analog der klinischen Aufstellung einer lienalen Leukaemie, die acute Leucocytose als „lienale Leucocytose“ zu bezeichnen. Diese Benennung wäre doch nur angebracht, wenn in der That die polynucleären Zellen der Milz entstammten, eine Annahme, welcher Engel selbst nicht einmal zu folgen scheint, da er sich ausdrücklich dagegen verwahrt, dass aus dieser Bezeichnung irgend welche Schlüsse bezüglich der Herkunft gezogen werden sollten. Da nun aber, wie wir im nächsten Abschnitt nachweisen werden, die acuten Leucocytosen ausschliesslich auf das Knochenmark zu beziehen sind, scheint uns die Bezeichnung der lienalen Leucocytose ganz verfehlt, da sie folgerichtig zu einer den thatsächlichen Verhältnissen genau entgegengesetzten Vorstellung über die Herkunft der Leucocyten führen muss.

sie z. B. nur 0·6% der Gesamtzahl aus. Diese Befunde erklären sich durch die Ausschaltung der Lymphdrüsen ganz ungezwungen und natürlich. Wie aber die Vertreter der Anschauung, die Lymphocyten seien die Vorstufen aller weissen Blutkörperchen, mit dieser Thatsache sich abfinden wollen, ist schwer zu sagen. Nach ihrem Schema müsste man die geringe Zahl der Lymphocyten in solchen Fällen dadurch erklären, dass dieselben ungewöhnlich rasch in die Altersformen, die polynucleären Elemente, übergehen, oder dass, um uns Uskoff's Ausdrucksweise anzueignen, ein überschnelles Altern der Lymphocyten stattfindet.

Weitere Beweise für den Ursprung der Blutlymphocyten aus den Lymphdrüsen sind aus den Fällen herzuleiten, in denen wir eine Vermehrung der Lymphocyten im Blute finden. Diese „Lymphocytosen" stellen ja im Verhältnis zu den anderen Leucocytosen ein vergleichsweise seltenes Ereignis dar. Wir sehen hier zunächst, dass mit gewissen Zuständen, bei denen eine Hyperplasie des Lymphdrüsenapparates eintritt, häufig auch eine Vermehrung der Lymphocyten im Blute einhergeht. Ehrlich und Karewski haben in einer bisher nicht veröffentlichten Arbeit gemeinschaftlich eine grössere Zahl typischer Fälle von Lymphoma malignum untersucht und regelmässig eine Lymphocytose nachweisen können, die in einigen Fällen sogar hochgradig war und beinahe leukaemischen Charakter trug.

Gestützt auf diese Thatsache haben Ehrlich und Wassermann (Dermatolog. Zeitschr., Bd. 1, 1894) in einem Falle einer seltenen Hauterkrankung lediglich aus der einseitigen absoluten Vermehrung der Lymphocyten in vivo die Diagnose eines malignen Lymphoms gestellt, obwohl keine Drüsenschwellungen palpabel waren. Die Section ergab als Hauptbefund, dass die retroperitonealen Lymphdrüsen zu faustdicken Paketen geschwollen waren.

Auch die Lymphocytose nach Milzexstirpation (s. oben) gehört hierher, da ja dabei stets eine vicariierende Vergrösserung der Lymphdrüsen zu constatieren ist.

Wenn wir nun die Bedingungen untersuchen, unter denen schon beim Gesunden eine grössere Zahl von Lymphocyten in die Blutbahn tritt, so werden wir hier an erster Stelle den Verdauungscanal zu berücksichtigen haben, dessen Wand ja von einer mächtigen Lage lymphatischen Gewebes durchsetzt ist. Bei der Verdauungsleucocytose ist nach den Angaben von Rieder die Proportion der Lymphocyten und Polynucleären so gut wie normal, sie verschiebt sich sogar ein wenig zu Gunsten der Lymphocyten. Dagegen zeigt sich hier eine starke procentuale Herabsetzung der Eosinophilen. Es unterscheiden sich demnach die Verdauungsleucocytosen ganz wesentlich von den sonstigen, bei denen ja lediglich die neutrophilen Elemente vermehrt sind. Die gleichzeitige Vermehrung von Lymphocyten und Polynucleären kommt wohl so zu stande, dass sich eine

erhöhte Einfuhr von Lymphocyten und eine durch assimilierte Stoffwechselproducte bedingte gewöhnliche Leucocytose superponieren.

Noch deutlicher tritt der Einfluss des Verdauungstractus bei gewissen Erkrankungen zutage, insbesondere bei Darmerkrankungen der Säuglinge. Hier ist eine erhebliche Vermehrung der Lymphocyten in der Blutbahn zu constatieren. So fand Weiss bei einfachen Magen- und Darmkatarrhen eine erhebliche Vermehrung der weissen Blutkörperchen, die im wesentlichen als eine Lymphocytose anzusehen war.

Zu der kleinen Zahl von Krankheiten, die mit einer ausgesprochenen Lymphaemie einhergehen, gehört ferner nach den neuen Beobachtungen von Meunier der Keuchhusten. In der convulsiven Periode dieser Erkrankung sind sowohl die polynucleären Zellen als auch die Lymphocyten, letztere in überwiegendem Masse, vermehrt; bei den ersteren beträgt die Erhöhung der Zahl das Doppelte, bei den Lymphzellen das Vierfache der Normalwerte. Man wird wohl nicht fehlgreifen, wenn man mit Meunier annimmt, dass auch in diesen Fällen die Lymphocytose der Reizung und Schwellung der tracheo-bronchialen Drüsen zuzuschieben ist.

Eine Vermehrung der Lymphocyten auf chemische Reize hin ist eine äusserst seltene, während bekanntlich eine Unzahl von Stoffen (Bacterienproducte, Proteïne, Nucleïne, Organextracte u. s. w.) die gewöhnliche polynucleäre Leucocytose hervorzurufen im stande sind. In ganz vereinzelten Fällen ist eine Vermehrung der Lymphocyten im Blute als eine Folge von Tuberculininjectionen bei tuberculösen Individuen gesehen worden (E. Grawitz). Es ist bei der Seltenheit dieser Fälle kaum zu bezweifeln, dass hier eine latente tuberculöse Drüsenerkrankung mitspielt, so dass der erhöhte Übertritt der Lymphocyten durch ausgedehnte specifische Reaction der erkrankten Drüsen, nicht durch die chemische Eigenschaft des Tuberculins herbeigeführt wird.

Nur ein einziger Stoff ist bisher in der Literatur erwähnt, der an und für sich Lymphocytose zu erzeugen im stande sei. Waldstein giebt an, durch Pilocarpininjectionen eine Lymphaemie erzeugt zu haben, die mit steigernder Zahl der Injectionen eine progressive Zunahme erfährt.

Es tritt also auch die Entstehung der Lymphocytose in einen scharfen Gegensatz zu der gewöhnlichen, in der Vermehrung der neutrophilen Elemente bestehenden Leucocytose. Während die letztere unbestritten der Ausdruck chemotaktischer Functionen ist und durch Fernwirkung gelöster Substanzen auf das Knochenmark entsteht, trägt die Lymphocytose ausgesprochen den Charakter einer localen Reizung bestimmter Drüsengebiete. So führen wir sie bei der Verdauungsleucocytose, bei den Darmerkrankungen der Kinder auf Erregung der lymphatischen Apparate des Darmes zurück, in der Tuberculinlymphaemie erkennen wir lediglich die

Reaction der erkrankten Lymphdrüsen. Wir kommen daraus ungezwungen zu der Vorstellung, dass eine Lymphocytose auftritt, wenn in mehr oder minder ausgedehnten Lymphdrüsenbezirken eine erhöhte Lymphcirculation stattfindet, und dass infolge der gesteigerten Durchströmung mehr Elemente mechanisch aus den Lymphdrüsen geschwemmt werden. Die Pilocarpinlymphocytose steht hierzu nicht im Widerspruch; denn Pilocarpin bewirkt schnell vorübergehende ausserordentliche Schwankungen des gesamten Wassergehaltes, wodurch sehr leicht eine erhöhte Zufuhr von lymphzellenhaltiger Flüssigkeit in das Blut herbeigeführt wird. Wir fassen daher die Lymphocytose als die Folge eines mechanischen Vorganges auf; die Leucocytose ist jedoch der Ausdruck einer selbständigen chemotactischen Reaction der polynucleären Elemente.

Die beste Stütze findet diese Auffassung in der Thatsache, dass die polynucleären Leucocyten lebhafte amoeboide Beweglichkeit besitzen, die den Lymphocyten völlig abgeht.

Entsprechend dem Mangel der Contractilität der Lymphocyten constatiert man auch, dass dieselben bei entzündlichen Vorgängen, im Gegensatz zu den polynucleären neutro- und oxyphilen, nicht im stande sind, die Gefässwand zu verlassen. Ein diesbezüglicher, höchst interessanter Versuch ist vor Jahren schon von Neumann beschrieben worden. Neumann erzeugte bei einem Patienten mit lymphatischer Leukaemie, bei dem das Blut nur eine sehr geringe Zahl von polynucleären Zellen enthielt, eine Eiterung. Die Untersuchung des Eiters zeigte, dass derselbe ausschliesslich aus polynucleären Zellen bestand und dass kein einziger der im Blut so zahlreich vorhandenen Lymphocyten in das Exsudat eingetreten war.

Zu übereinstimmenden Resultaten führt auch die histologische Untersuchung aller frischen Entzündungsvorgänge, bei denen man ebenfalls lediglich polynucleäre Elemente im entzündlichen Gewebe antrifft. Dass im späteren Verlauf der Entzündung kleinzellige Infiltration auftritt, die anscheinend aus Lymphzellen besteht, ist bekannt; jedoch beweist dies noch nicht im mindesten, dass diese Lymphocyten aus der Gefässbahn hier eingewandert sind. Es ist hier nicht der Ort, auf die diesbezüglichen, sehr umfangreichen Controversen einzugehen; wir begnügen uns hier damit, auf den neuesten, sehr eingehenden Aufsatz von Ribbert hinzuweisen. Ribbert sieht in diesen Herden kleinzelliger Infiltration Analoga der Lymphknötchen und führt ihre Bildung nur auf eine Grössenzunahme von Herden lymphatischer Substanz zurück, die schon normaler Weise, wenn auch in wenig entwickeltem Zustand, vorhanden sind.

Mithin ergiebt sich aus den klinischen und den morphologischen Untersuchungen, sowie aus den Erfahrungen über entzündliche Vorgänge

übereinstimmend, dass die Lymphocyten in keiner Correlation zu den polynucleären Leucocyten stehen. In dem folgenden Abschnitt werden wir auf einem anderen Wege zu demselben Resultat gelangen.

γ) Das Knochenmark.

Nachdem zunächst ausschliesslich die Milz und die Lymphdrüsen als die Bildungsstätten der Blutkörperchen angesehen worden waren, hatten erst die fast gleichzeitigen Untersuchungen von Neumann und von Bizzozero auf die Bedeutung des Knochenmarkes die allgemeine Aufmerksamkeit gelenkt, indem sie nachwiesen, dass in ihm die Vorstufen der roten Blutkörperchen sich bilden; eine Entdeckung, die rasch allgemein anerkannt und bald durch Cohnheim's und anderer Befunde auch für die Pathologie nutzbar gemacht wurde. In dieser Beziehung war der Nachweis besonders wertvoll, dass nach schwerem Blutverlust das Fettmark der grösseren Röhrenknochen wieder in rotes Mark umgewandelt werde, als ein Beweis der erhöhten Inanspruchnahme der regenerativen Function des Knochenmarkes.

Eine zweite Bildungsstätte für die roten Blutkörperchen kennen wir beim Menschen nicht. Bei anderen Säugetieren kann allerdings, wie wir oben hervorgehoben haben (s. S. 66), auch die Milz einen geringen Anteil an der Erythrocytenbildung nehmen. Der Typus, nach welchem die normale Blutbildung beim Erwachsenen erfolgt, und die Abweichungen, die sich hiervon bei der perniciösen Anaemie zeigen, sind im Capitel über die roten Blutkörperchen genau besprochen worden; dort fand auch die Ehrlich'sche Anschauung, dass die Blutbildung bei der Biermer-schen Anaemie nach einem anderen Typus erfolgt, der dem embryonalen analog ist, ihre Kennzeichnung.

In diesem Abschnitte haben wir uns daher vorwiegend mit den weissen Blutkörperchen und ihrer Abhängigkeit vom Knochenmark zu beschäftigen. Sowohl beim Menschen, als bei einer grossen Zahl von Tieren (z. B. dem Affen, Meerschweinchen, Kaninchen, Taube u. v. a.) zeigt das Knochenmark die Eigentümlichkeit, dass die von ihm producierten Zellen Träger specifischer Granulationen sind, in scharfem Gegensatz zum Lymphdrüsensystem, das in der ganzen Tierreihe körnchenfreie Elemente führt.

Unter den granulierten Zellen des Knochenmarkes können wir eine höchst bedeutungsvolle Trennung in zwei Gruppen wahrnehmen.

Die erste Gruppe der „Special-Granula" ist vor Allem dadurch hervorragender Beachtung wert, dass sie für bestimmte Thierspecies ein charakteristisches Merkmal darstellen. Sie zeigen je nach den Thierclassen verschiedenes tinctorielles und morphologisches Verhalten. So

haben z. B. Mensch und Affe die neutrophile Körnelung; Meerschweinchen und Kaninchen die von Kurloff beschriebene pseudoeosinophile Granulation; bei den Vögeln finden wir zwei neben einander vorkommende specifische Granulationen, die beide oxyphil sind und von denen die eine in Krystallform, die andere in Körnchen dem Protoplasma eingelagert ist. Die bisher untersuchten Arten der Special-Granula haben das Gemeinsame, dass sie sich in sauren, beziehungsweise neutralen Farbstoffen färben, zu den Farbbasen jedoch eine weit geringere Verwandtschaft zeigen. Für die hohe Dignität dieser Granula spricht die Thatsache, dass sie bei allen Thierclassen an Zahl die anderen Knochenmarkelemente weit überragen.

Die zweite Gruppe der Knochenmarkzellen enthält Granula, die wir in der ganzen Wirbelthierreihe vom Frosch bis zum Menschen finden, die also nicht für eine einzelne Thierspecies charakteristisch sind. Es sind dies: 1. die eosinophilen Zellen, 2. die basophilen Mastzellen.

Die körnchenfreien Gebilde des Knochenmarkes stellen zumeist mononucleäre Zellen von verschiedenem Typus dar; sie treten an Menge und Bedeutung hinter den granulierten, namentlich der vorherrschenden ersten Gruppe weit zurück.

Eine besondere Erwähnung verdienen unter diesen körnchenfreien Gebilden die Riesenzellen, da sie in der Säugetierclasse ein fast constanter Bestandteil des Knochenmarkes sind. Nach den neuen Untersuchungen von Pugliese vermehren sich beim Igel nach Exstirpation der Milz, die bei diesem Tiere ganz ausserordentliche Dimensionen einnimmt und demgemäss wohl auch bedeutsamere haematopoëtische Functionen erfüllt, die Riesenzellen des Knochenmarkes erheblich. Pugliese giebt an, dass beim splenectomierten Igel die kernhaltigen Riesenzellen durch amitotische Kernteilung in Leucocyten übergehen. Leider fehlt in dieser vorläufigen Mitteilung jede Notiz über das Verhalten der Granula in den Knochenmarkzellen.

Untersucht man ein gefärbtes Trockenpräparat des Knochenmarkes, etwa vom Meerschweinchen, Kaninchen, Menschen u. a., so sieht man, dass die charakteristischen feingekörnten Zellen in allen Entwicklungsstadien vorhanden sind, von den mononucleären durch die Übergangsformen zu den polynucleären (polymorphkernigen), wie wir sie auch im circulierenden Blut antreffen. Ein Blick in ein derartiges Präparat beweist, dass das Knochenmark offenbar die Brutstätte ist, wo fortwährend aus körnchenhaltigen mononucleären Zellen die typischen polynucleären gebildet werden.

Dieselbe Art der Reifung kann man hier auch für die polynucleären eosinophilen Leucocyten beobachten.

Ehrlich hat durch besondere Differentialfärbungen den Nachweis erbringen können, dass während der Umbildung der mononucleären Zellen zu den polynucleären auch die Beschaffenheit der Körnelung sich ändert. Bei den jungen Granulis herrscht nämlich eine basophile Quote noch vor, die, je reifer die Zelle wird, desto mehr in den Hintergrund tritt. So färben sich z. B. die pseudoeosinophilen Granula der mononucleären Zellen des Meerschweinchens nach länger dauernder Fixierung in überhitztem Wasserdampf in Eosin-Methylenblau bläulichrot; in den Übergangsstadien verliert sich diese Beimengung allmählich, um schliesslich bei den im reinen Rot sich färbenden Granulis der polynucleären Leucocyten ganz verschwunden zu sein. Ganz analoge Beobachtungen lassen sich bei den eosinophilen Zellen des Menschen und der Tiere und bei den neutrophilen des Menschen machen. Daher ist es sogar möglich, an einem isolierten Granulum zu entscheiden, ob es einer jungen oder alten Zelle angehört hat.

Mit welcher Geschwindigkeit die Reifung der mononucleären Zellen zu den polynucleären sich vollzieht, ob ferner die Reifung der Granula derjenigen der ganzen Zelle immer zeitlich genau parallel verläuft, entzieht sich noch unserer sicheren Beurteilung. Jedoch möchten wir auf Grund unserer Beobachtungen immerhin annehmen, dass für gewöhnlich beide Vorgänge gleichmässig verlaufen, dass aber in besonderen Fällen die morphologische Zellreifung in einem schnelleren Tempo erfolgen kann als die der Granula. Besonders leicht kann man diesbezügliche Beobachtungen an eosinophilen Zellen machen. Hier ist es schon von Ehrlich in seiner ersten Arbeit (1878) hervorgehoben worden, dass neben den typischen eosinophilen Granulis sich häufig vereinzelte Körnchen finden, die ein abweichendes tinctorielles Verhalten zeigen; z. B. färben sie sich in Eosin-Aurantia-Nigrosin mehr schwärzlich, in Eosin-Methylenblau blaurot bis rein blau. Schon in dem erwähnten Aufsatze hat Ehrlich diese Elemente als jugendliche bezeichnet. Bei Leukaemie findet man dieselben Unterschiede auch im kreisenden Blut mit grosser Schärfe ausgebildet, sowohl bei der neutrophilen als bei der eosinophilen Gruppe. Wiederholt hat Ehrlich im leukaemischen Blute polynucleäre eosinophile Zellen gefunden, deren Körnchen fast ausschliesslich als Jugendformen gedeutet werden mussten*).

Ehrlich sah darin den Ausdruck einer typischen Beschleunigung des morphologischen Reifungsprocesses im Vergleich zu der langsamen Entwicklung der Granula.

---

*) Diese Doppelfärbung der eosinophilen Granula ist von vielen Autoren, z. B. Arnold, so gedeutet worden, dass in einer Zelle eosinophile und Mastzellen-Granulation neben einander vorkämen. Dass dies sicher nicht der Fall ist, erhellt daraus, dass bei metachromatischen Färbungen die „basophile“ Granulation der eosinophilen Zellen nicht die für die Mastzellen charakteristische Metachromasie erkennen lassen.

Von den im Knochenmark befindlichen specifischen granulierten Leucocyten finden wir nur die reifen Formen im normalen Blute vor, während die mononucleären und die Übergangsformen der neutrophilen Gruppe unter normalen Verhältnissen nicht in die Blutbahn übertreten.

Da diese also ausschliesslich im Knochenmarke, niemals in Milz und Lymphdrüsen gefunden werden, hat Ehrlich die mononucleären, neutrophil granulierten Zellen als am meisten charakteristisch für das Knochenmark angesehen und sie daher „Myelocyten" κατ᾽ ἐξοχην genannt*). Wo Myelocyten, gleichgültig welcher Grösse, beim Erwachsenen im Blute in erheblicher Zahl auftreten, ist eine Leukaemie myelogener Natur fast immer vorhanden. (Die sehr seltenen Ausnahmen hiervon, die übrigens niemals Anlass zu einer Verwechselung mit Leukaemie geben können, s. S. 51 und 52.)

Ganz entsprechende Verhältnisse gelten für die eosinophilen Zellen, indem auch hier einkernige, die man als eosinophile Myelocyten bezeichnen kann, fast ausschliesslich im leukaemischen Blute auftauchen. Diese Gebilde, die zuerst H. F. Müller gewürdigt hat, stellen jedoch einen weniger verwertbaren Nebenbefund dar, da die Hauptmasse der fremdartigen Beimischung des Blutes bei myelogener Leukaemie vorwiegend durch die Ehrlich'schen Myelocyten bedingt ist.

Sehr wichtige Schlüsse lassen sich aus diesen Beobachtungen für die brennende Frage der Leucocytose ziehen. Berücksichtigen wir, dass nur im Knochenmarke polynucleäre neutrophile Zellen sich entwickeln

---

*) Vor Kurzem hat A. Fränkel über histologische Untersuchungen berichtet, nach denen es ihm in einem Fall gelungen war, echte Myelocyten innerhalb entzündeter Lymphdrüsen nachzuweisen. Er sagt (XV. Congress f. innere Medicin): „Ich habe vor einiger Zeit durch einen meiner Assistenten, Herrn Dr. Japha, bei einer grösseren Anzahl von Infectionskrankheiten, welche mit acuter Lymphdrüsenanschwellung einhergehen, wie Scharlach, Diphtherie, Typhus, methodische Untersuchungen über die Granulationen der in den Drüsen enthaltenen Leucocyten anstellen lassen. Dieselben wurden in der Weise vorgenommen, dass aus dem Safte der bald nach dem Tode entnommenen Drüsen Deckglastrockenpräparate hergestellt und diese in der üblichen Weise mit der Ehrlich'schen Triacidmischung gefärbt wurden. Unter einer grossen Anzahl so untersuchter Fälle gelang es nur in einem einzigen Falle von Scharlach — in diesem aber ganz unzweifelhaft — die Anwesenheit mononucleärer Zellen mit neutrophiler Körnelung darzuthun." Die ausserordentliche Seltenheit dieses Befundes beweist unseres Erachtens, dass die Bildung der neutrophilen mononucleären Elemente als eine normale Lymphdrüsenfunction nicht angesehen werden kann. Polynucleäre neutrophile Zellen kommen stets in entzündeten Lymphdrüsen vor, natürlich als ein hier eingewandertes Product der Entzündung. Dass die polynucleären neutrophilen Leucocyten sich im Gewebe in mononucleäre umwandeln können, lehrt jedes Eiterpräparat, und ebenso dürften sich die vereinzelten Befunde von Japha erklären lassen.

und aufstapeln, dass bei der gewöhnlichen Leucocytose in der Blutbahn nur die polynucleären Formen einseitig vermehrt sind, so erhellt daraus, dass die Leucocytose eine reine Function des Knochenmarkes ist, wie dies Ehrlich immer mit aller Schärfe betont hat. Nur auf dieser Basis lässt sich das oft plötzliche Einsetzen der Leucocytose, wie es in Krankheitszuständen und Experimenten so häufig constatiert wird, ausreichend erklären. Hier ist die Zeitspanne, die oft nur Minuten zählt, viel zu kurz, um eine Neubildung der Leucocyten überhaupt denkbar erscheinen zu lassen; es müssen Orte vorhanden sein, in denen diese Zellen schon fertig gebildet sind und fähig, auf jeden geeigneten Reiz hin anzuwandern. Dieser Ort ist einzig und allein das Knochenmark. Hier reifen allmählich alle mononucleären Gebilde zu den polynucleären contractilen Zellen heran, die jedem chemotaktischen Reiz mit Emigration gehorchen und so die acute Leucocytose bewerkstelligen.

So erfüllt das Knochenmark neben anderen Aufgaben noch die höchst bedeutungsvolle eines Schutzorganes, von dem aus bestimmte Schädlichkeiten, die den Organismus treffen, schnell und energisch bekämpft werden können. Wie in einem Feuerwehrdepot sind fortwährend reiche Hülfskräfte in Bereitschaft, dem Rufe zur Bekämpfung einer Gefahr unverzüglich Folge zu leisten und an Ort und Stelle in den Kampf einzutreten.

Wir möchten noch hervorheben, dass auch die grossen mononucleären Leucocyten und die Übergangsformen des normalen Blutes bei der gewöhnlichen Leucocytose an der Vermehrung nicht beteiligt sind; bei hochgradiger Leucocytose kann ihr Procentgehalt sogar herabgesetzt sein, infolge der einseitigen Vermehrung der polynucleären Zellen. Es scheint also, dass diese Elemente nicht den chemotaktischen Reizen folgen, und wahrscheinlich überhaupt auf andere Weise als die polynucleären in das Blut gelangen.

Wir glauben, dass diese nicht gekörnten mononucleären Zellen des Menschen mit den von Kurloff beim Meerschweinchen beschriebenen (s. S. 57) in Analogie zu setzen sind. Während aber die Kurloff'schen Zellen bei ihrer Metamorphose körnchenfrei bleiben, verwandeln sich die mononucleären Zellen des Menschen schliesslich in die neutrophil granulierten polynucleären Zellen. Bei der acuten Leucocytose des Meerschweinchens sind nur die pseudoeosinophilen polynucleären Zellen, die als solche aus dem Knochenmarke auswandern, vermehrt, nicht aber die polynucleären körnchenfreien Gebilde, die nur langsam im Blute heranreifen. So lichten die besonderen Eigenschaften des Meerschweinchenblutes, in welchen zwei Arten polynucleärer Zellen erkennbar bleiben, das Dunkel der entsprechenden Verhältnisse im menschlichen Blute, in welchem die Erkenntnis deshalb schwieriger ist, als hier den fertigen polynucleären neutrophilen Leucocyten nicht mehr anzusehen ist, dass sie eine zweifache Genese haben: denn die Hauptmasse wandert fertig gebildet aus dem Knochenmarke in das Blut über, nur ein erheblich kleinerer Teil bildet sich erst innerhalb der Blutbahn aus den mononucleären und Übergangsformen heran.

Über die Bildungsstätte der nicht gekörnten grossen mononucleären Leucocyten kann man sich bisher nicht mit Sicherheit aussprechen.

Von Kurloff ist nachgewiesen worden, dass beim Meerschweinchen diese Zellen sich sowohl im Knochenmark als in der Milz vorfinden, dass aber nach Milzexstirpationen ihre absolute Zahl sich nicht ändert. Das Knochenmark ist also jedenfalls im stande, beim Meerschweinchen die normale Bilanz der grossen mononucleären, granulationslosen Zellen im Blute zu halten.

Auch die Zahlen, die wir für diese Zellgruppe in unseren Blutuntersuchungen beim Menschen nach Splenectomie fanden, waren normal. Wir können also wohl annehmen, dass auch die grossen mononucleären körnchenfreien Zellen des menschlichen Blutes grösstenteils dem Knochenmark entstammen.

Hier sind sie, bei ihrer geringen Zahl, ihren wenig charakteristischen Eigenschaften und in dem Gewirr der verschiedenen Zellarten nur äusserst schwierig herauszufinden. Eine genaue Erforschung ihrer Herkunft begegnet sonach grossen Schwierigkeiten und dürfte vermutlich erst dann von Erfolg begleitet sein, wenn es gelingt, experimentell Krankheiten zu erzeugen, in denen gerade diese Gebilde bedeutende Vermehrung erfahren. Ganz aussichtslos ist diese Forderung nicht, da beim Menschen wenigstens in dem postfebrilen Stadium der Masern eine absolute Vermehrung der grossen mononucleären Zellen beobachtet wird.

So kommen wir denn schon auf Grund der mikroskopischen Untersuchungen zum Schluss, dass das Knochenmark von den blutbildenden Organen weitaus das wichtigste ist, welchem sowohl die ausschliessliche Bildung der roten Blutscheiben, als die der Hauptgruppe der weissen, der polynucleären, neutrophilen obliegt.

Die physiologisch-experimentelle Untersuchung der Knochenmarkfunctionen bereitet unüberwindliche Schwierigkeiten. Eine Ausschaltung des gesamten Knochenmarkes oder auch nur grösserer Partieen desselben ist eine unmögliche Operation. Auch den Versuchen, durch vergleichende Zählungen des arteriellen und venösen Blutes eines Knochenmarkbezirkes zum Ziele zu gelangen, kann gar kein Wert zuerkannt werden. J. P. Roietzky, der unter Uskoff's Leitung arbeitete, hat noch neuerdings derartige Zählungen beim Hunde aus der Arteria nutritia der Tibia und der correspondierenden Vene gemacht. Er fand, dass die Quantität der weissen Blutkörperchen der Vene ein wenig grösser ist, dass dagegen die absolute Menge der „jungen Blutkörperchen“ (Uskoff), i. e. der Lymphocyten, sich erheblich vermindert habe, während die Zahl der „reifen“, die zum grössten Teil unseren polynucleären entsprechen, erheblich gewachsen sei. Er giebt folgende Tabelle:

Gesamtmenge	Junge Körperchen	Reife Körperchen	Alte Körperchen
Arter. Blut 15.000	1950 (13·0%)	840 (5·6%)	12.210 (81·0%)
Venös. „ 16.400	656 (4·0%)	2788 (17·0%)	12.956 (79·0%)

Die unerlässliche Voraussetzung für den Wert solcher vergleichenden Zählungen bildet die Annahme einer continuierlichen Function des Knochenmarkes, wie sie Uskoff denn auch zu machen scheint. Wenn aber das Knochenmark in continuo in solchem Grade die Lymphocyten absorbiert, so ist bei der Ausdehnung des Knochenmarkes und der Schnelligkeit des Blutumlaufes gar nicht zu verstehen, wie dann noch der normale Status des Blutes aufrecht erhalten werden kann. Alle Gründe sprechen ja auch dafür, dass das Knochenmark im Gegenteil discontinuierlich functioniert, insofern als, wie wir oben ausführlich auseinandergesetzt haben, im Knochenmark fortdauernd Elemente heranreifen, welche aber nur zu gewissen Zeiten, auf chemische Reize hin, auswandern. Auch aus dieser Überlegung folgt schon a priori, wie wenig scharfe Ergebnisse von Versuchsanordnungen wie der von Roietzky getroffenen zu erwarten sind.*)

Weit wichtiger für die Erkenntnis der Bedeutung des Knochenmarkes sind die klinischen Erfahrungen über Fälle, in denen erhebliche Teile des Knochenmarkes durch andersartiges Gewebe ersetzt worden sind. Die hieher gehörigen Befunde teilen wir am besten in zwei Gruppen: 1. maligne Tumoren des Knochenmarkes, 2. die sogenannte acute Leukaemie.

Über die erste Gruppe liegen leider bisher nur wenig brauchbare Beobachtungen vor. Noch spärlicher sind die Fälle, in denen, wie notwendig, das gesamte Knochenmark einer erschöpfenden Untersuchung unterzogen worden ist, die allein eine genügende Vorstellung von der Ausdehnung des Defectes bieten kann.

Unter den durch Tumoren gesetzten Knochenmarksveränderungen kann man je nach der Art des Blutbefundes zwei Gruppen unterscheiden. Der erste Typus wird durch einen von Nothnagel in seiner bekannten Arbeit über Lymphadenia ossium veröffentlichten Fall repräsentiert. Hier

---

*) Den Untersuchungen Roietzky's wird überdies dadurch jeder Boden entzogen, dass die Tibia des Hundes, an der der Verfasser seine Experimente angestellt hat — nach der freundlichst gegebenen Auskunft des Herrn Geh. Rath Prof. Dr. Schütz — bei allen Hunderassen kein rotes Mark, sondern Fettmark enthält, das ja, wie bekannt, nicht die geringste haematopoetische Function ausüben kann.

zeigte das Blut bei Lebzeiten lediglich die Zeichen einer einfachen schweren Anaemie, daneben ganz vereinzelte Normoblasten, keine Markzellen, mässige Leucocytose. Die Autopsie, bei der das ganze Skelett systematisch einer genauen Untersuchung des Markes unterworfen wurde, ergab einen vollständigen Schwund des Knochenmarks und Ersatz desselben durch die Tumormassen. So ist in diesem Fall der Blutbefund in vivo ausreichend durch den Ausfall der Knochenmarkfunction erklärt. Nothnagel spricht die Vermuthung aus, dass die Bildung der spärlichen kernhaltigen roten Blutkörperchen vicariierend in der Milz, die der Leucocyten in den Lymphdrüsen erfolgt ist.

In der zweiten Reihe, zu welcher derjenige von Israel und Leyden, sowie der von J. Epstein aus der Neusser'schen Klinik jüngst veröffentlichte Fall gehört, zeigt das Blut neben den gewöhnlichen anaemischen Veränderungen noch Anomalieen, die zum Teil der perniciösen Anaemie, zum Teil der myelogenen Leukaemie eigentümlich sind. In Epstein's Fall von metastatischem Carcinom des Knochenmarkes findet sich eine erhebliche Anaemie mit sehr zahlreichen kernhaltigen roten Blutkörperchen, sowohl vom normo- als vom megaloblastischen Typus; ihre Kernformen zeigen die abenteuerlichsten Figuren, die nicht nur der typischen Kernteilung, sondern auch dem Kernzerfall ihren Ursprung verdanken. Die weissen Blutkörperchen sind stark vermehrt; ihre Zahl verhält sich zu der der roten wie $\frac{1}{25-40}$; die Vermehrung betrifft vorwiegend die grossen mononucleären Formen, die grösstenteils neutrophile Granulation tragen, also als Myelocyten zu bezeichnen sind. Eosinophile Zellen finden sich in sämtlichen Präparaten nur zwei.*)

Die Deutung eines solchen Blutbildes ist, wie Epstein mit viel Recht hervorhebt, abgesehen von den rein anaemischen Veränderungen, keine leichte. Das Auftreten der Myelocyten dürfte wohl am ungezwungensten auf eine directe Reizung des restierenden Knochenmarksgewebes durch die umgebenden Geschwulstmassen zu erklären sein, wobei zunächst weniger das mechanische Moment als die chemischen Stoffwechselproducte der Tumormassen in Betracht kommen dürften, die in besonders starker Concentration zunächst ja die Umgebung treffen und hier auf die auswanderungsfähigen Zellen in negativ chemotactischem Sinne wirken. Eine Stütze für diese Anschauung findet sich auch in Reinbach's sorgfältiger Arbeit über das Verhalten der Leucocyten bei malignen Tumoren. Unter 40 untersuchten Fällen fanden sich nur in einem einzigen Falle, einem mit Tuberculose complicierten Lymphosarkom, Myelocyten im Blute,

*) Wir machen auf die geringe Zahl der eosinophilen Zellen besonders aufmerksam, weil nach den Ehrlich'schen Postulaten dieser Mangel an eosinophilen Zellen mit der Diagnose einer Leukaemie unvereinbar ist.

welche etwa 0·5—1·0% der weissen Blutkörperchen betrugen. Die Autopsie zeigte vereinzelte gelbweisse, bis 5 Pfennig-grosse Geschwulstherde im Knochenmark. Bedenkt man, dass in keinem der anderen 39 Fälle Myelocyten festgestellt wurden, so wird man keinen Anstand nehmen, ihre Anwesenheit im Blute in diesem einen Falle aus den Knochenmarkmetastasen zu erklären. Die geringe Ausdehnung der letzteren bedingt auch den geringen Procentsatz der Myelocyten.

Zur Erklärung der Anwesenheit der Megaloblasten im Blute des in Rede stehenden Falles haben wir zu berücksichtigen, was wir an anderer Stelle über Wesen und Bedeutung dieser Zellart gesagt haben. Im normalen Knochenmark finden sie sich nicht vor; sie entstehen dagegen nach unserer Annahme, wenn specifische Noxen, wie wir sie bei den perniciösen Formen der Anaemie voraussetzen müssen, auf das Knochenmark wirken. In den Fällen von Tumorenanaemie, in denen wir Megaloblasten in grosser Menge im Blute finden, werden wir daher gleichfalls annehmen, dass von den Geschwülsten chemische Reize ausgehen, die die Bildung der Megaloblasten im Knochenmark anregen.

Die Anwesenheit der Megaloblasten im Knochenmark bedingt aber noch nicht ihr Auftreten im Blute, wie wir in der Regel bei der perniciösen Anaemie sehen, bei welcher das Knochenmark von Megaloblasten dicht erfüllt sein kann und im Blute doch nur ungemein spärliche Exemplare zu finden sind. Ob der Übertritt der Megaloblasten aus dem Knochenmark in die Blutbahn im allgemeinen sowohl, als besonders in dem Epstein-schen Falle auf chemische Reize zurückzuführen oder durch mechanische Ursachen, z. B. Ausschwemmung, bedingt ist, ist vorläufig nicht zu entscheiden.

Ausser durch die Substanz maligner Tumoren kann das Knochenmark durch typisches lymphatisches Gewebe ersetzt sein. Solches findet, entsprechend den bekannten, seither allgemein bestätigten Angaben Neumann's regelmässig bei der lymphatischen Leukaemie statt. In diesen Fällen sind umfangreiche Gebiete des Knochenmarks nicht durch maligne Tumormassen, sondern durch ein sozusagen adaequates Gewebe ersetzt, das nicht im stande ist, die oben beschriebenen Reizwirkungen auf das restierende Myeloidgewebe auszuüben. Diesen Umständen ist es zu verdanken, dass wir gerade in diesen Fällen der lymphatischen Entartung des Knochenmarks die Ausfallserscheinungen in ihrer reinsten Form beobachten können.*)

*) Als das Gegenstück zu dieser lymphatischen Metamorphose des Knochenmarkes findet man bei der myelogenen Leukaemie eine myeloide Umwandlung der anderen blutbereitenden Organe, insbesondere der Lymphdrüsen, die durch die Anwesenheit von Myelocyten, Eosinophilen, kernhaltigen roten Blutkörperchen genügend als solche charakterisiert ist.

Die überzeugendsten Resultate gewinnen wir aus dem Studium der Fälle von acuter (lymphatischer) Leukaemie, auf deren häufigeres Vorkommen zuerst von Ebstein aufmerksam gemacht und die in letzter Zeit besonders eingehend von A. Fränkel bearbeitet worden ist. Für die hier in Betracht kommenden Zwecke ist die acute Leukaemie gerade dadurch hervorragend geeignet, dass die abnorme Wucherung des lymphatischen Gewebes sehr rasch vor sich geht und daher, wie in einem Experimente, eine schnelle und uncomplicierte Ausschaltung des Knochenmarkgewebes bewirkt. Unter ihren Einflüssen schwinden daher die neutrophilen Elemente des Knochenmarkes rapide und in manchen Fällen so vollständig, dass es z. B. in einem Fall Ehrlich's einiger Mühe bedurfte, einen einzigen Myelocyten aufzufinden. Dass in diesem Falle das Blut eine hochgradige, absolute Verringerung der polynucleären Leucocyten erfahren musste, folgt ohne weiteres aus dem Umstand, dass diese Zellen ja dem Knochenmark entstammen und demgemäss, falls dasselbe zerstört ist, auch nicht mehr im Blut erscheinen können.

Auch Dock ist, wie wir aus einem vorläufigen Referat ersehen, zu ähnlichen Resultaten gelangt und erklärt in entsprechender Weise den Mangel an neutrophilen Zellen bei lymphatischer Leukaemie aus dem Ersatz des Myeloidgewebes durch lymphatisches Gewebe.

Somit bildet die lymphatische Leukaemie einen schlagenden Beweis dafür, dass die Lymphocyten Zellen besonderer Art darstellen, die in keiner Weise mit den polynucleären in Beziehung gebracht werden dürfen und völlig unabhängig von dieser Zellgruppe sind. Es muss daher in höchstem Grade überraschen, dass A. Fränkel, der acht Fälle acuter lymphatischer Leukaemie genau untersucht und analysiert hat, gerade in ihnen zwingende Gründe für die Annahme zu finden glaubte, dass die Lymphocyten in die polynucleären Zellen übergehen. Es ist dies nur zu erklären durch die Verwirrung, die Uskoff's Lehre von den „jungen Zellen" angerichtet hat. Wir definieren die Lymphocytose als eine Vermehrung der Lymphocyten des Blutes; Fränkel sieht in ihnen, ganz in Uskoff's Sinn, den Übertritt der Jugendformen der weissen Blutkörperchen ins Blut. Folgerichtig schliesst er daher aus der Abnahme der polynucleären Zellen bei dieser Krankheitsform, „dass die Bedingungen für die Umwandlung der Jugendformen eine Störung erfahren haben". Nimmt man aber überhaupt die Lymphocyten als Jugendformen, die polynucleären als ihre Altersstufen, so entspricht es vielmehr den Thatsachen, bei der lymphatischen Leukaemie nicht nur von einer Störung, sondern von einer absoluten Hemmung des Reifeprocesses zu sprechen. So leicht man sich jedoch vorstellen kann, dass irgendwelche Reize, beziehungsweise Schädlichkeiten im Sinne einer Beschleunigung des normalen Vorganges, also eines frühzeitigen Alterns, einwirken, so schwer ist es, sich Bedingungen klarzu-

machen, die das natürliche Altern der Elemente aufhalten, beziehungsweise vollkommen verhindern. Die Entdeckung solcher Bedingungen wäre ja für die ganze Biologie und Therapie von geradezu epochaler Bedeutung. Der einzige Ausweg aus diesem Dilemma wäre die Annahme eines sehr frühzeitigen Absterbens der Lymphocyten, wofür aber nicht der geringste Anhaltspunkt, auch nicht in der Fränkel'schen Monographie, zu finden ist. Fränkel sieht den Unterschied zwischen der acuten Form der Leukaemie und der chronischen darin, „dass bei ersterer die neugebildeten Elemente mit ausserordentlicher Schnelligkeit aus ihren Bildungsstätten in die Blutbahn übertreten, daher es an Zeit für ihre weitere Metamorphose an jenen Orten fehlt. Bei chronischer Leukaemie vollzieht sich der Übertritt höchst wahrscheinlich viel langsamer". Diese Gegenüberstellung enthält einen erheblichen Widerspruch mit den Thatsachen, da es auch chronische Formen der lymphatischen Leukaemie giebt, deren mikroskopisches Bild sich mit dem der acuten Leukaemie deckt. Hierdurch wird aber der Ausgangspunkt der gesamten Deductionen Fränkel's hinfällig.

III. Über die Darstellung und Bedeutung der Zellgranula.

In den letzten Jahrzehnten hat sich die histologische, biologische und auch die klinische Forschung in immer wachsendem Massstabe und mit immer reicherem Erfolge mit der Frage der Bedeutung der Zellgranula beschäftigt. Insbesondere hat die Haematologie diesen Arbeiten wesentliche Förderung zu verdanken, und eine Reihe wichtiger Aufgaben, deren Lösung ihr noch obliegt, sind nur im engsten Anschluss an die Granulaforschung zu erledigen. Es erscheint daher notwendig, an dieser Stelle auf die Geschichte, die Methoden und die bisherigen Resultate der die Zellgranula betreffenden Arbeiten in zusammenfassender Darstellung einzugehen.

Das Verdienst, auf die Granula als höchst bedeutsame Elemente der Zellen zuerst hingewiesen und durch systematische, jahrelange Forschung auf diesem Gebiet praktische Ergebnisse erzielt zu haben, gebührt unstreitig Ehrlich. Es ist nötig, dies hier zu betonen, weil Altmann wiederholt und trotz ausdrücklicher Berichtigungen das Gegenteil behauptet hat. Nachdem Ehrlich den Prioritätsanspruch Altmann's in einem besonderen Aufsatze vom Jahre 1891*) sachlich zurückgewiesen hat, giebt Altmann trotzdem in der 1894 erschienenen zweiten Auflage seiner „Elementarorganismen" wiederum an, dass vor ihm niemand die

*) Vgl. Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen XII, zur Geschichte der Granula, S. 134.

specifische Bedeutung der Granula erkannt habe, sondern dass sie von einigen Autoren zwar beobachtet, aber nur „als Specialitäten und vereinzelte Erscheinungen“ aufgefasst worden seien. In Folgendem mögen daher aus den Arbeiten Ehrlich's einige markante Punkte hervorgehoben werden.

Schon aus einer der ersten Publicationen über diesen Gegenstand, die im Jahre 1878,*) also zehn Jahre vor Altmann's Arbeiten, erschienen ist, geht hervor, dass Ehrlich weit davon entfernt war, die Granula der Zellen als „vereinzelte Erscheinungen“ u. s. w. anzusehen. Konnte doch auch nur die feste Überzeugung, dass es sich hier um biologisch äusserst wichtige Dinge handelt, einen Autor veranlassen, ihrer Erforschung etwa zehn Jahre seiner Hauptarbeit zu widmen.

An der erwähnten Stelle heisst es: „Zur Bezeichnung der Beschaffenheit zelliger Gebilde wird schon seit den Anfängen der Histologie das Wort ‚granuliert‘ mit Vorliebe gebraucht. Die Wahl dieses Ausdruckes ist keine ganz glückliche, da sehr viele Umstände den Schein einer Körnung des Protoplasmas hervorrufen können. So haben die modernen Untersuchungsmethoden gezeigt, dass viele Elemente, die von früheren Autoren als granuliert beschrieben wurden, diesen Eindruck der Anwesenheit eines netzartig gefügten Protoplasmagerüstes verdanken. Mit nicht mehr Recht darf man Zellen, in denen, sei es spontan bei der Starre, sei es unter dem Einflusse gewisser Reagentien (Alkohol), körnige Eiweissfällungen entstehen, als granuliert bezeichnen, sondern müsste diesen Namen für die Elemente reservieren, denen schon im lebenden Zustande in körniger Form Substanzen eingelagert sind, die sich chemisch von den normalen Eiweissstoffen der Zelle unterscheiden. Nur wenige dieser Körnungen sind wie Fett und Pigment leicht erkennbar; die bei weitem grösste Zahl liess sich durch die jetzt üblichen Mittel nur ungenau oder gar nicht charakterisieren. Man begnügte sich zumeist damit, die Anwesenheit von Granulis in gewissen Zellen festzustellen und dieselben, je nachdem sie mehr oder weniger lichtbrechend waren, bald als Fetttröpfchen, bald als Eiweisskörnchen anzusprechen.

„Frühere Erfahrungen, insbesondere die über Mastzellen, liessen mich erwarten, dass diese der chemischen Untersuchung wohl noch lange unzugänglichen Körnungen sich durch die Farbenanalyse, d. h. durch ihr Verhalten zu gewissen Tinctionsmitteln, in genügend scharfer Weise charakterisieren lassen würden. Ich fand in der That derartige Körnungen, die durch ihre Elektion für gewisse Färbemittel ausgezeichnet waren und hierdurch durch die Tier- und Organreihe mit Leichtigkeit verfolgt werden konnten. Weiterhin konnte ich nachweisen, dass gewisse der von

---

*) Farbenanalytische Untersuchung, S. 5 u. 6.

mir aufgefundenen Körnungen nur ganz bestimmten Zellelementen zukämen, und dieselben etwa in der Weise charakterisieren, wie das Pigment die Pigmentzellen, das Glykogen die Knorpelzelle (Neumann) u. s. w. Ebenso wie für die Diagnose der so vielgestaltig auftretenden Mastzellen nur der Nachweis der in Dahlia sich färbenden Körnung, d. h. eine mikrochemische Reaction, massgebend ist, ebenso gelang es, auf tinctorialem Wege andere gekörnte, morphologisch von einander nicht zu trennende Zellen in mehrere leicht zu definierende Untergruppen einzutheilen. In Beziehung auf diese differenzierenden Eigenschaften möchte ich vorschlagen, derartige Körnungen als specifische Granulationen zu bezeichnen.

„Die Untersuchungen wurden nach Koch in der Weise angestellt, dass die Flüssigkeiten (Blut) oder das Parenchym der Organe (Knochenmark, Milz u. s. w.) in möglichst dünner Schicht auf Deckgläser ausgebreitet, bei Zimmertemperatur getrocknet und sodann nach beliebig langen Fristen gefärbt wurden. Ich hatte diese anscheinend etwas rohe Methode besonders in Rücksicht darauf gewählt, dass zum histologischen Nachweis von neuen, möglicherweise bestimmten chemischen Verbindungen entsprechenden Körnungen alle Stoffe, die wie Wasser oder Alkohol als Lösungs- oder, wie die Osmiumsäure, als Oxydationsmittel wirken können, vermieden werden müssen, und dass hier nur solche Verfahrungsweisen gestattet seien, die wie das einfache Antrocknen die chemische Individualität möglichst ungeändert liessen."

Ein weiteres Eindringen in dies höchst schwierige Gebiet der Histologie wurde aber erst ermöglicht durch ein genaues Studium des Färbevorganges und der Beziehungen, die zwischen chemischer Constitution und Tinctionsvermögen bestehen. Die scharfe Definition von sauren, basischen und neutralen Farben und der entsprechenden oxy-, baso- und neutrophilen Körnchen, für die es an jeder Vorarbeit gefehlt hatte, war zunächst das Resultat dieser Forschungen. Insbesondere war es nur auf dem Wege hundertfältiger Combinationen möglich, die Triacidlösung zu finden, der es bis heute, in ihrer ursprünglichen Form oder in geringen Modificationen, beschieden ist, eine hervorragende Rolle auf den verschiedenen Gebieten der Histologie zu spielen.

Die mit Hülfe dieser Methoden aufgestellte Einteilung der Zellgranula des Blutes nach ihren verschiedenen chemischen Affinitäten gilt auch heute noch als das wertvollste und einzig brauchbare Gruppierungsmittel der Leucocyten. Von Anfang an hat Ehrlich mit allem Nachdruck betont, dass verschiedenen Zellarten verschiedene Granula zukämen, die nicht nur durch ihr färberisches Verhalten, sondern auch durch eine verschiedene Reaction gegenüber Lösungsmitteln auseinandergehalten werden können.

Gerade in dieser Beziehung bedeutet Altmann's Methode, die sich eines complicierten Härtungsverfahrens und einer einzigen, stets gleichartigen Färbung bedient, einen Rückschritt insofern, als sie geeignet ist, das Princip der specifischen Eigenart jeder Körnung zu verdecken.

Ein weiterer Nachteil des Altmann'schen Härtungsmodus beruht darin, dass durch dasselbe Eiweisskörper der Zellen in rundlicher Form ausgefällt werden, die sich bei der darauffolgenden Behandlung anfärben. Dadurch wird es ausserordentlich schwierig, zu unterscheiden, was präformiert, was Artefact ist. Seit der Publication A. Fischer's, in der die Entstehung von granulaförmigen Kunstproducten unter dem Einfluss verschiedener Reagentien experimentell dargethan wird, sind denn auch Zweifel an der Reellität der Altmann'schen Gebilde von verschiedenen Seiten lebhaft geltend gemacht worden. Im Gegensatz hierzu ist das von Ehrlich angewandte Trockenverfahren ganz einwandsfrei. Granula können durch Eintrocknung nicht künstlich erzeugt werden, und es entsprechen die gefärbten Bilder ja auch genau dem, was man im frischen, lebenden Blute sieht. Der grösste Wert der Trockenmethode liegt aber darin, dass die chemische Individualität des einzelnen Kornes gänzlich unbeeinflusst bleibt, so dass alle chemischen Differenzierungsversuche an einem nahezu unveränderten Object geschehen.*)

Ein anderer Weg, einen Einblick in das Wesen der Granula zu erhalten, beruht auf dem Princip der vitalen Färbung. Die ersten Versuche, Granula im lebenden Tiere zu färben, wurden durch die besonders in der Neurologie zu so grosser Bedeutung gelangte „vitale Methylenblau-Färbung“ (Ehrlich) angeregt. Eine der ersten diesbezüglichen Veröffentlichungen ist wohl die von O. Schultze, der Froschlarven in dünne Methylenblaulösung setzte und nach kurzer Versuchsdauer Blaufärbung von Granulis, besonders des Darmes, der roten Blutkörperchen und anderer Zellarten fand. Jedoch auch diese Methode kann, wie Ehrlich bei seinen Methylenblaustudien vielfach erfahren hat, nicht als ganz einwandsfrei gelten, insofern, als das Methylenblau bei längerer Versuchsdauer häufig körnige Niederschläge bildet, die mit Granulis verwechselt werden können. Auf diesen Punkt richten sich ausführlichere Auseinandersetzungen Teichmann's, welcher die Mehrzahl der von Schultze beschriebenen Granula als Kunstgebilde bezeichnet.

In hervorragendem Masse für das Studium der vitalen Granulafärbung geeignet ist das von Ehrlich empfohlene und seitdem von Przesmycki, Prowazek, S. Mayer, Solger, Friedmann, Pappen-

---

*) Das Altmann'sche Ausfrierungsverfahren würde dieser von Ehrlich immer wieder aufgestellten Forderung entsprechen. Es bietet aber so grosse technische Schwierigkeiten, dass es sich bis jetzt keinen Eingang verschaffen konnte.

heim u. a. mit Erfolg verwendete Neutralrot. Dieser von O. N. Witt aus Nitrosodimethylanilin und Metatoluylendiamin hergestellte Farbstoff ist das salzsaure Salz einer Farbblase, das sich in reinem Wasser mit fuchsinroter Farbe löst, welches aber in schwach alkalischer Lösung — schon die Alkalescenz des Brunnenwassers reicht hierfür aus — gelborange wird.

Das Neutralrot ist nun dadurch ausgezeichnet, dass es eine geradezu maximale Verwandtschaft zu der Mehrzahl der Granula besitzt. Selbst in einigen Pflanzenzellen gelang es Ehrlich, mit Hülfe dieses Farbstoffes Granula darzustellen. Dabei ist seine Anwendungsweise die denkbar einfachste, indem man bei höheren Tieren durch subcutane oder intravenöse Injection, ja durch Verfütterung mannigfaltige Granulafärbung erhält; bei Froschlarven und Weichtieren genügt es häufig, sie in dünnerer Lösung des Farbstoffes schwimmen zu lassen. Auch an „überlebenden" Organen gelingt die Färbung, und zwar am besten in der Weise, dass man kleine Stückchen in physiologischer Kochsalzlösung, der eine Spur Neutralrot zugesetzt ist, unter reichem Luftzutritt einige Zeit schwimmen lässt. Ist das Object makroskopisch gerötet, so ist es zur Untersuchung fertig.

Die schönsten Resultate geben natürlich Organe, die sich leicht zerzupfen lassen, z. B. Eier von Fliegen, Malpighi'sche Canäle der Insecten. Die Farblösung ist so zu wählen, dass der Färbungsact sich nicht zu lange hinzieht, andererseits aber ist eine nicht zu hohe Farbconcentration zu verwenden, etwa $^1/_{50000}$ bis $^1/_{100000}$, so dass die Zellkerne keinen Farbstoff anziehen. Zu erstreben sind Bilder, in denen von der Zelle ausschliesslich die Granula gefärbt sich darbieten, während Protoplasma und Kern ganz ungefärbt geblieben sind. Kunstproducte sind auch bei dieser Methode nicht völlig auszuschliessen und sind z. B. bei gerbstoffhaltigen Pflanzenzellen durch die Bildung und den Niederschlag von gerbstoffsaurem Farbsalz zu erklären. Jedoch ist es für den Geübten im Einzelfalle nicht schwer, die Kunstproducte als solche zu erkennen. Die Art der Körnelung, ihre typische Verteilung, die Vergleichung mit benachbarten Zellen, die Combination verschiedener Methoden, die Vergleichung desselben Objectes bei rein vitaler und bei „überlebender" Färbung, erleichtern das Urteil hierüber und sichern vor Missverständnissen.

Die Mehrzahl der Granula der Wirbeltiere wird durch das Neutralrot orangerot gefärbt, wie es dem schwach alkalischen Zustande dieser Gebilde entspricht. Viel seltener finden sich Körner, die sich im reinen Fuchsinton färben, und die mithin wohl eine schwach saure Reaction besitzen müssen.

Als eine wertvolle Unterstützung der Neutralrotfärbmethode empfehlen sich ebenfalls Combinationsfärbungen. So hat Ehrlich eine Doppelfärbung mit Neutralrot und Methylenblau angewendet, indem er Froschlarven in einer Neutralrotlösung, der eine Spur Methylenblau zu-

gesetzt war, verweilen liess. Er fand dann fast ausschliesslich rote Körnelungen, nur die Granula der glatten Darmmusculatur waren intensiv blau gefärbt. Mit Hülfe dreifacher Combinationen erzielte Ehrlich noch weitergehende Differenzierungen der lebenden Zellkörnchen. Es ist ganz zweifellos, dass ein eingehendes Studium dieser Neutralrotmethoden weitere wichtige Aufschlüsse über das Wesen und die Function der Granula fördern und in die feinsten Probleme des Zelllebens einführen wird. Schon unsere bisherigen Kenntnisse lassen uns zu bestimmten und durch Thatsachen zu begründenden Vorstellungen über die biologische Bedeutung der Zellgranula gelangen.

Schon in seiner ersten Publication hat Ehrlich die Granula als Stoffwechselproducte der Zellen bezeichnet, die sich innerhalb des Protoplasmas in fester Form ablagern, um zum Teil als Reservematerial zu dienen, zum Teil aus der Zelle ausgestossen zu werden. Nur vorübergehend hat Ehrlich diesen Standpunkt verlassen, und zwar auf Grund von Beobachtungen an Leberzellen, die in der bekannten Arbeit von Frerichs (1883, S. 43) ausführlich geschildert sind. Ehrlich hat hier gezeigt, dass in Trockenpräparaten von der glycogenreichen Leber eines Kaninchens die Leberzellen als voluminöse, polygone Elemente von gleichmässiger, homogen brauner Färbung erscheinen, die nach aussen durch eine schmale, scharf abgesetzte, rein gelbe Membran begrenzt sind. An Zellen, die nicht zu glycogenreich waren, konnte man sich überzeugen, dass in dem homogenen, glycogenbraunen Inhalt der Zelle kleine, rundliche, rein gelbe Partikelchen abgelagert waren, die offenbar protoplasmatischer Natur waren. „Die Anwendung von Färbemitteln ergab, dass die hyaline, glycogenführende Füllmasse der Zelle unter keinen Umständen tingibel sei, dass dagegen die Membran und die oben erwähnten in der Zelle vorhandenen Körnchen leicht sich in allen möglichen Farbstoffen anfärbten. Weiterhin gelang es, mit Hülfe von Farbstoffen nachzuweisen, dass die Membran chemisch von den Körnchen unterschieden sei, indem sich bei Anwendung von Eosin-Aurantia-Indulin-Glycerin die Membran schwärzlich, die Körnchen aber rotorange färbten."

An diese Beobachtungen knüpfte Ehrlich damals wörtlich die Folgerung, „dass in Wirklichkeit in der gefütterten Leber die Zellen eine schmale, protoplasmatische Membran und einen homogenen, glycogenführenden Inhalt besitzen, dem der Kern und runde Körnchen (functionierenden?) Protoplasmas eingelagert sind.

„Vergleicht man nun diese Ergebnisse mit dem, was die neuere Forschung über Zellen festgestellt, so ist es leicht, den Ort des Glycogens aufs schärfste festzustellen. Kupffer hat — und dies ist jetzt als ein

allgemein gültiges Gesetz erkannt — zunächst für die Leberzelle constatiert, dass ihr Zellinhalt einen mikroskopisch einheitlichen Körper nicht darstelle. Am überlebenden Object fand er neben dem Kern zwei deutlich von einander unterscheidbare Substanzen, eine hyaline, der Masse nach überwiegende Grundsubstanz, und eine spärlichere, feinkörnig fibrilläre, die in die erstere eingebettet ist. Die erstere nennt Kupffer Paraplasma, die letztere Protoplasma. Bei Erwärmung der Objecte auf circa 22° C. traten im Netzwerk deutliche, wenn auch träge Bewegungen auf. Dass von den beiden geschilderten der körnig netzigen — dem Protoplasma — die grössere Bedeutung zukomme, kann gar nicht bezweifelt werden, und man dürfte nicht fehlgehen, wenn man in den Körnungen des Netzes das Centrum der eigentlichen (specifischen) Zellfunction annimmt. Auf jeden Fall dürfte es sich empfehlen, diese Gebilde, die in der Leberzelle in Form distincter runder oder ovaler, in Jod vergilbender und auch sonst leicht und intensiv anfärbbarer Körnchen nachweisbar sind, mit einem besonderen Namen, etwa dem der Mikrosomen (Hanstein) zu bezeichnen."

Es war nötig, diese ältere Arbeit hier ausführlich zu citieren, um zu zeigen, dass Ehrlich schon im Jahre 1883 die Granula als die eigentlichen Träger der Zellfunction bezeichnet hat, eine Anschauung, die viele Jahre später Altmann unter dem Namen der „Bioblastentheorie" vertreten hat. Mithin widerspricht Altmann's immer wiederholte Behauptung, dass vor ihm niemand den Granulis diese hohe Bedeutung beigemessen habe, dem durch das Vorangehende wohl zur Genüge aufgeklärten Sachverhalt.

Welche Bedeutung Altmann den Granulis, die er auch als „Ozonophoren" bezeichnete, schliesslich beimass, ergiebt sich aus seinen eigenen Worten (S. 39, 1. Aufl., „Die Elementarorganismen"):

„So haben wir in den Ozonophoren einen eigenthümlichen Begriff, welcher geeignet ist, den des lebenden Protoplasmas, wenigstens in Bezug auf seine vegetative Function, in sachlicher Weise zu ersetzen, und welcher im Stande ist, uns gegenüber den vielgestaltigen Vorgängen des organischen Stoffwechsels als Unterlage zu dienen. Fassen wir die Fähigkeiten der Ozonophoren noch einmal kurz zusammen, so vermögen sie durch Sauerstoffübertragung sowohl Reductionen wie Oxydation auszuführen und auf diese Weise die Spaltungen und Synthesen des Körpers zu erwirken, ohne dass sie selbst ihre Individualität einbüssen."

Inzwischen hatte Ehrlich verschiedene Beobachtungen gemacht, die mit seiner eigenen früheren Hypothese und Altmann's weitgehenden Schlüssen sich durchaus nicht in Einklang bringen liessen. Besonders hatten ihn Untersuchungen über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus belehrt, dass „Ozonophoren" ein integrierender Bestandteil der Zellen

überhaupt nicht sein könnten. Dazu kam die Thatsache, dass normalerweise Zellen vorkommen, in denen man mit den üblichen Methoden gar keine Granula erkennen kann. Schliesslich machte eine pathologische Beobachtung es unmöglich, die Anschauung von den Granulis als Trägern der Zellfunction aufrecht zu erhalten. Bei der Untersuchung eines Falles von perniciöser Anaemie (vergl. „Farbenanalytische Untersuchungen") fand Ehrlich nämlich die polynucleären Zellen des Blutes und des Knochenmarkes und ihre Vorstufen frei von jeder neutrophilen Körnelung. Auf diesen Befund hin kehrte Ehrlich zu seiner ursprünglichen Annahme, die Granula seien Secretionsproducte der Zellen, zurück und präcisierte seinen Standpunkt damals mit folgenden Worten:

„Würden die neutrophilen Körnchen, wie dies Altmann will, wirklich Gebilde darstellen, die die Zelle mit Sauerstoff versorgen, so wäre ein Befund, wie wir ihn hier erhoben haben, ausgeschlossen, indem dann mit dem Verschwinden der Körnchen Tod der Zelle eintreten müsste. Vom Standpunkte der Secretionstheorie lässt sich dagegen der geschilderte Befund leicht erklären: ebenso wie unter bestimmten Bedingungen die Fettzelle ihren Inhalt vollständig einbüssen kann, ohne abzusterben, ebenso wird die Knochenmarkzelle gelegentlich, wenn etwa das Blut ihr die notwendigen Vorstufen nicht liefert, neutrophile Granula nicht mehr bilden können und so sich in eine körnchenfreie Zelle umwandeln müssen."

Für die Auffassung der Granula als eigentliche Stoffwechselproducte der specifischen Thätigkeit der Zellen sprechen insbesondere die grossen chemischen Unterschiede, die die Granula gegeneinander besitzen. Ehrlich hat diese Verhältnisse besonders an den Blutzellen aufgedeckt und gefunden, dass die Granula derselben nicht nur durch ihre Farbenreactionen, sondern auch durch Form und Löslichkeit so sehr von einander sich unterscheiden, dass man scharfe Trennungen unter ihnen vornehmen muss.

Während z. B. die meisten Granula mehr weniger rundliche Gebilde darstellen, findet man bei manchen Tierclassen, z. B. bei Vögeln, als Analoga der Granula des Säugetierblutes Gebilde, die sich durch eine ausgesprochene Krystallform und starke Oxyphilie auszeichnen. Auch der in den Mastzellenkörnern enthaltene Stoff tritt bei manchen Tierspecies in rein krystallinischer Gestaltung auf.

Die Grösse des einzelnen Kornes ist für jede Art von specifischer Granulation — nur die Mastzellen bilden hiervon eine Ausnahme — bei jeder Tierspecies eine bestimmte. Die eosinophile Körnelung erreicht z. B. ihre bedeutendste Grösse beim Pferde, wo sich wahre Riesenexemplare vorfinden.

Das Vorkommen granulahaltiger farbloser Blutzellen ist bei den verschiedensten Tierclassen nachgewiesen, und selbst im Blute vieler wirbellosen Tiere, insbesondere bei Lamellibranchiaten, Polychaeten, Pedaten, Tunicaten, Cephalopoden werden sie, wie Knoll gezeigt hat, angetroffen.

Über die Wirbeltiere, namentlich der höheren Classen, liegen genaue und vielfältige Untersuchungen nach dieser Richtung vor. So kennen wir bei den Vögeln zwei oxyphile Körnelungen, von denen die eine in Krystallform, die andere in der gewöhnlichen Kornform den Zellen eingelagert ist. In der Säugetierclasse besitzt die Mehrzahl der untersuchten Tiere granulierte polynucleäre Zellen, und erst jüngst hat Hirschfeld diesem Gegenstande eine eingehende, viele bemerkenswerte Einzelheiten enthaltende Arbeit gewidmet. Auch er fand bei der Mehrzahl der untersuchten Tiere die polynucleären Zellen mit neutrophilen Granulis ausgestattet, nur bei einem Tier, der weissen Maus, hat er diese, beziehungsweise ihnen analog zu setzende Granulationen gänzlich vermisst.

Nach den Untersuchungen, die Dr. Franz Müller vor einigen Jahren in Ehrlich's Laboratorium angestellt hat, müssen wir diese Angabe Hirschfeld's als nicht zutreffend bezeichnen. Nach vielen vergeblichen Bemühungen gelang es Dr. Müller, eine Methode zu finden (über die er seinerzeit berichten wird), mittels deren es ihm gelang, in den polynucleären Zellen der Maus zahlreiche, wenn auch sehr feine Granula zu finden. Dieser Fall zeigt, dass es nicht gestattet ist, die Abwesenheit von Granulis anzunehmen, wenn die gewöhnliche Färbungsmethode nicht sofort zum Ziele führt. Denn ebensowenig wie für alle Bakterienarten giebt es für alle Granula eine Universalmethode der Darstellung. Müssen doch alle Körnchen, die aus leicht löslicher Substanz bestehen, bei der gewöhnlichen Triacidmethode scheinbar verschwinden und so ein homogenes Zellprotoplasma vortäuschen.

Mit diesen Ausführungen soll aber natürlich nicht das Vorkommen körnchenfreier polynucleärer Zellen bei gewissen Tierclassen in Abrede gestellt werden. Dass solche Zellen neben körnchenführenden z. B. beim Hunde vorkommen, giebt Hirschfeld an, indem er daran weitgehende Folgerungen über die Bedeutung der Granula knüpft. Auf Grund der Kurloff'schen Arbeit (siehe S. 56 ff.) müssen wir dem gegenüber betonen, dass nichts dafür spricht, dass die körnchenfreien polynucleären Zellen mit den körnchenhaltigen identisch sind. Wenigstens ist von Kurloff für das Meerschweinchenblut der Nachweis erbracht worden, dass diese beiden verschiedenartigen Elemente aufs schärfste von einander zu trennen sind und eine ganz verschiedene Genese haben.

Besonders wichtig für die Auffassung von dem Wesen der Granula ist der Umstand, dass sie im allgemeinen bei allen Tierspecies nur in

den Zellen des Blutes enthalten sind, welche zur Auswanderung bestimmt und befähigt sind. Dass der Emigration der granulierten Zellen ein gewisser nutritiver Charakter beizumessen ist, ist eine sehr naheliegende, kaum abzuweisende Annahme, und hierzu dürften naturgemäss gerade Zellen mit reichlichem Gehalt an Reservestoffen besonders geeignet sein. Dagegen entbehren die Lymphocyten, die nicht auswandern können, fast insgesamt der specifischen Granulationen.

Ein weiterer Hinweis, dass die Körnelungen wirklich im Zusammenhange mit einer specifischen Zellthätigkeit stehen, liegt in dem Umstande, dass eine Zelle immer nur Träger einer specifischen Granulation ist. Die gegenteiligen Angaben, dass neutrophile und eosinophile Granulation oder eosinophile und Mastzellenkörnung in einer und derselben Zelle vorkommen, weist Ehrlich auf Grund ausgedehnter, speciell auf diesen Gegenstand gerichteter Untersuchungen als unbegründet zurück; auch den Übergang einer pseudoeosinophilen Zelle des Kaninchens in eine wahre eosinophile hat Ehrlich nie eintreten sehen.*) Dass ein solcher Übergang nicht stattfindet, kann man am schärfsten durch die Benützung der Thatsache erweisen, dass die verschiedenen Granulationen gegenüber Lösungsmitteln sich durchaus verschieden verhalten. Man kann z. B. mit Hilfe von Säuren die pseudoeosinophilen Granula gänzlich aus den Zellen extrahieren, während die eosinophilen Körnchen bei diesem Vorgang sich intact erhalten und nun isoliert gefärbt werden können.

Den schärfsten Beweis dafür, dass die neutrophilen, die eosinophilen und die Mastzellen durch die originäre Verschiedenheit des Protoplasmas, für welche die Granulation nur einen, besonders greifbaren Ausdruck darstellt, von einander durchaus getrennt sind, liefert das Studium der verschiedenen Formen der Leucocytose. Hier zeigt sich, wie im folgenden Capitel ausführlich nachgewiesen werden wird, dass die neutrophilen und die eosinophilen Leucocyten sich in ihrer chemotactischen Reizempfänglichkeit ganz verschieden verhalten. Diejenigen Sub-

*) Die Veranlassung zu diesbezüglichen Missverständnissen bilden die tinctoriell verschiedenartigen Entwicklungsstadien der Granula, wie wir S. 73 ausführlich auseinandergesetzt haben. — Wie wenig die tinctoriellen Verschiedenheiten allein ausreichend sind, die chemische Identität einer Granulation zu bestimmen, leuchtet ohne weiteres ein, wenn man die Granula der anderen Organe in Betracht zieht. Es wird doch niemand behaupten wollen, dass gelegentlich einmal eine Leber-, Muskel- oder Gehirnzelle Pankreatin secernieren könnten, nur aus dem Grunde, weil bei verschiedenen Färbungsmethoden die Granula des Pankreas sich ähnlich und gleichartig färben wie die der genannten Zellen. — Wir wollen hier ausdrücklich hervorheben, dass wir einen einheitlichen Charakter jeder Art von Körnelung in voller Schärfe nur für die Zellen des Blutes annehmen, die ja eine verhältnissmässig einfache Function haben; dass aber in den höchst complicierten Drüsenzellen, die zu gleicher Zeit verschiedenen Functionen entsprechen müssen, mehrere Arten von Granulis enthalten sein können.

stanzen, welche für die eine Zellgruppe energisch positiv oder negativ chemotactisch wirken, sind für die andere in der Regel indifferent; häufig findet sich sogar ein geradezu gegensätzliches Verhalten, indem Stoffe, welche die eine Art chemisch anlocken, die andere abstossen. Noch grösser ist in dieser Beziehung der Abstand der Mastzellen von den beiden anderen Zellgruppen; denn sie werden, so weit bisher Untersuchungen vorliegen, durch die auf die neutrophilen oder eosinophilen Zellen chemotactisch einwirkenden Substanzen überhaupt nicht beeinflusst.

Entsprechend dem Charakter der Granula als specifische Zellsecrete müssen die einzelnen Arten auch in ihren chemischen Eigenschaften von einander scharf zu scheiden sein. Die Granula der Blutkörperchen scheinen von einer relativ einfachen chemischen Zusammensetzung zu sein. Insbesondere haben wir Grund zu der Annahme, dass die krystallischen Körnungen wohl vorwiegend aus einer einzigen chemischen Verbindung bestehen, die gar nicht einmal hochorganisiert zu sein braucht, sondern ähnlich etwa wie Guanïn, Fett, Melanin u. s. w. ein relativ einfacher Körper zu sein scheint. Die übrigen Granula werden allerdings wohl eine complexere Zusammensetzung haben und vielfach ein Gemenge chemisch verschiedenartiger Stoffe darstellen. Die compliciertesten Granula des Blutes sind wohl die eosinophilen, die, wie an anderer Stelle schon erwähnt, ja auch histologisch von höherer Structur sind, indem eine peripherische Randschicht deutlich vom centralen Teil des Körnchens zu unterscheiden ist. Zu erwähnen ist, dass nach Barker die eosinophilen Körnelungen auch eisenhaltig zu sein scheinen.

Den Schlussstein in der Begründung der Hypothese von der Secretnatur der Granula würde die directe Beobachtung eines Secretionsvorganges an den granulaführenden Zellen bilden. Diese Untersuchungen bieten jedoch naturgemäss ausserordentliche Schwierigkeiten, insofern, als es nur durch das Zusammentreffen einer Reihe von glücklichen Umständen gelingen könnte, den Übertritt gelöster Granulamasse in die Umgebung zu verfolgen.

Am meisten Aussichten hierfür bieten noch die Mastzellen, da der specifische Stoff derselben durch seine eigentümliche metachromatische Färbung sehr scharf charakterisiert und auch dadurch besonders leicht zu erkennen ist, als er durch seine grosse Verwandtschaft zu basischen Farbstoffen auch bei einem sonst fast völlig entfärbten Präparat deutlich gefärbt bleibt. In der That findet man denn auch bei Mastzellen gar nicht so selten Bilder, die auf derartige Ausscheidungsvorgänge bezogen werden müssen.

Erstens sieht man zuweilen, dass die Mastzellengranulation sich innerhalb der Zellen auflöst und in gelöster Form in den Kern diffundiert. An Stelle des gewöhnlichen bekannten Mastzellenbildes (s. S. 51),

eines farblosen Kernes, der von einer intensiv gefärbten metachromatischen Körnelung umgeben ist, bietet sich ein kräftig und homogen in dem Ton der Mastzellenkörnung gefärbter Kern dar, umgeben von einem Protoplasma, welches nur noch Spuren von Körnchen aufweist.

Noch beweisender ist eine zweite Beobachtungsreihe, das Vorkommen eigentümlicher Höfe der Mastzellen, die von verschiedenen Seiten beschrieben worden sind. Zuerst hat Ehrlich diese Höfe in seinem Buche über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus kurz erwähnt. Vor einigen Jahren hat Unna, dem Ehrlich's Notiz darüber wohl entgangen war, den analogen Befund wie folgt geschildert: „An einigen neuerdings bearbeiteten, noch kleinen Knoten desselben Falles zeigen sich nämlich bei der neuen Mastzellenfärbung (polychromes Methylenblau, Glycerinäthermischung) die Mastzellen zum Theile über doppelt so gross wie gewöhnlich, und zwar durch Mitfärbung eines runden, grossen Hofes, in dessen Centrum die eigentliche, von jeher bekannte Mastzelle, bestehend aus blauem Kern und einem Hof tiefroter Körner, liegt. Stärkere Vergrösserung lehrt, dass der Hof, obwohl er genau dieselbe rote Farbe aufweist wie die Körner, nicht körnig, sondern äusserst fein spongiös ist. Es handelt sich mithin um ein diesen Mastzellen eigentümliches Spongioplasma.“

Die von Unna beschriebene Erscheinung an den Mastzellen kann man auch künstlich hervorrufen, wenn man die mit dem sauerstoffhaltigen Analogon des Thionin, dem Oxonin, gefärbten Praeparate einige Zeit in Laevulosesyrup oder wässerigem Glycerin liegen lässt. Offenbar wird hierbei ein Teil des gefärbten Mastzellenstoffes gelöst und von der nächsten Umgebung festgehalten. Da aber Unna speciell über Mastzellen grosse Erfahrungen besitzt und die Methode ihrer Darstellung genau beherrscht, muss man annehmen, dass die von ihm beschriebenen Höfe praeformiert waren und nicht durch die Präparation entstanden sind.

Man muss daher daraus folgern, dass ein analoger Process schon im Leben sich abspielen kann, dass diese Höfe demnach den Ausdruck einer vitalen Secretion des specifischen Mastzellenstoffes in die Umgebung darstellen. *)

In dem Sinne einer secretorischen Leistung der Mastzellen ist ferner ein Befund zu deuten, den Prus bei der sogenannten Blutfleckenkrankheit der Pferde erhoben hat. Er beschreibt aus den haemorrhagischen

---

*) Während der Correctur erhalten wir Kenntniss von einer Arbeit Calleja's über die Mastzellen, aus der hervorgeht, dass schon S. Ramon Cajal die Höfe der Mastzellen erkannt und in demselben Sinne, wie oben auseinandergesetzt, gedeutet hat. Auch Calleja beschreibt diese Höfe, sowie die Methode ihrer Darstellung (Thioninfärbung und Aufbewahrung der Schnitte in Glycerin) ausführlich. Wir müssen allerdings betonen, dass wir, nach den obigen Darlegungen, diese Methode zum Nachweis präformierter Höfe nicht für geeignet halten.

Herden der Darmwand junge Mastzellen, an derem Rande Gebilde verschiedener Grösse auftraten, die durch ihre Färbung von den Mastzellen selbst sich wesentlich unterscheiden. Jedoch geht aus der ganzen Configuration und der Lagerung der Gebilde hervor, dass sie in den Mastzellen selbst entstanden sind, und Prus kommt zu dem Schlusse, „dass die degenerierenden jungen Mastzellen eine flüssige, respective halbflüssige Substanz secernieren, die in der Regel erst später an der Oberfläche, seltener auch schon innerhalb der Zelle erstarrt.“

Auch an polynucleären neutrophilen oder eosinophilen Zellen kann man gelegentlich Beobachtungen machen, die dafür sprechen, dass die Substanz ihrer Granula nach aussen abgegeben wird. So fand Hankin im Kaninchenblut, in welchem er experimentell eine Leucocytose erzeugt hatte, eine deutliche progressive Abnahme der (pseudo-) eosinophilen Granula, wenn er die Blutproben einige Zeit im Thermostaten verweilen liess. Ferner lässt sich in Eiterherden beim Menschen, besonders wenn die Eiterung länger andauert oder der Eiter sich längere Zeit an der betreffenden Stelle befindet (Janowski), eine Rarefication der polynucleären neutrophilen Körnchen bis zum gänzlichen Verschwinden nachweisen, die ungezwungen nur durch die Abgabe der Körnchen an die Umgebung zu erklären ist.

Die Gesammtheit dieser Thatsachen und Überlegungen führt daher zu dem Schlusse, dass im allgemeinen die Granula der Wanderzellen dazu bestimmt sind, an die Umgebung abgegeben zu werden. Diese Elimination ist vielleicht eine der wichtigsten Functionen der polynucleären Leucocyten.

IV. Die Leucocytose.

Das Problem der Leucocytose gehört zu den am lebhaftesten erörterten Fragen der modernen Medicin. Eine erschöpfende Darstellung der ihr gewidmeten Arbeiten, Methoden und Ergebnisse könnte schon für sich allein einen ganzen Band füllen und würde den Rahmen einer Darstellung der Blutkrankheiten weit überschreiten. Wir können daher die wesentlichen Gesichtspunkte nur in einigen kurzen Zügen hervorheben und ausführlicher nur auf die rein haematologische Seite der Frage eingehen.

Virchow bezeichnete mit dem Namen „Leucocytose“ die vorübergehende Erhöhung der Zahl der Leucocyten im Blut und lehrte ihr Vorkommen in einer grossen Zahl von physiologischen und pathologischen Zuständen. In der Folgezeit schenkte man besonders dem Auftreten der Leucocytose bei den Infectionskrankheiten erhöhte Aufmerksamkeit, und

den Forschungen der letzten 15 Jahre auf diesem Gebiet verdanken wir die wichtigsten Aufschlüsse über die **biologische Bedeutung** dieses Symptoms. Vor allem ist es Metschnikoff's Verdienst, durch seine Phagocytentheorie in dieser Richtung bahnbrechend gewirkt zu haben, und wenn diese Theorie auch in vielen wesentlichen Punkten erschüttert worden ist, so hat sie doch anregend und befruchtend auf das ganze Forschungsgebiet gewirkt.

Wenn man die Metschnikoff'sche Lehre in wenigen Strichen zeichnen will, so kann es nur durch eine Umschreibung des überaus prägnanten Wortes „Phagocyten, Fresszellen“ geschehen. In diesem Ausdruck giebt sich die Anschauung kund, dass die Leucocyten den Körper gegen schädliche Mikroorganismen in der Weise verteidigen, dass sie die Bacterien mit Hülfe ihrer Pseudopodien einfangen, in sich aufnehmen und so der Möglichkeit, nach aussen zu wirken, berauben. Der Ausgang einer Infectionskrankheit hänge lediglich davon ab, ob für diese Function eine der Invasion von Keimen entsprechende Menge von Leucocyten im Blut vorhanden sei.

Diese bestechende Theorie Metschnikoff's hat durch die weiteren Forschungen ganz wesentliche Einschränkungen erfahren. Denys, Buchner, Martin Hahn, Goldscheider und Jacob, Löwy und Richter und viele andere haben in zahlreichen Arbeiten dargethan, dass die wichtigste Waffe der Leucocyten nicht die mechanische der Pseudopodien ist, sondern dass ihre chemischen Producte („Alexine“, Buchner) dem Organismus das wirksamste Verteidigungsmittel liefern. Mit Hülfe der von ihnen abgesonderten bactericiden oder antitoxischen Stoffe paralysieren sie die von den Bacterien producierten Toxine und machen so den Gegner durch Zerstörung seiner Angriffswaffen unschädlich, selbst wenn sie ihn selbst nicht vernichten.

Die Erklärung dafür, dass die Leucocyten bei bacteriellen Erkrankungen fast immer im Blut vermehrt auftreten, sieht sowohl die chemische als die Phagocytentheorie der Leucocytose in dem von Pfeffer entdeckten Princip der Chemotaxis, nach welchem die Bacterien, beziehungsweise ihre Stoffwechselproducte, die in den blutbereitenden Organen aufgestapelten Zellen durch chemische Reizung anzulocken im stande sind („positive Chemotaxis“). In den Fällen, in denen eine Verminderung der Leucocyten im Blut gefunden wird, ist dies die Folge einer Abstossung der Zellen durch die genannten Körper: negative Chemotaxis.

Als man weiterhin an die experimentelle Erforschung der Leucocytose ging und sie ganz entsprechend der bei den Infectionskrankheiten auftretenden auch durch Injection verschiedener chemischer Substanzen (Bacterienproteïne, Albumosen, Organextracte u. s. w.) herbeiführen

lernte, ergab sich, dass die Erklärung der Vorgänge durch die Chemotaxis noch mancher Ergänzung bedurfte. Löwit wies nämlich nach, dass nach der Zuführung derartiger Stoffe zwei verschiedene Stadien in dem Verhalten der Leucocyten zu unterscheiden waren. Voran ging ein Stadium, in welchem sie vermindert waren („Leukopenie“, Löwit), und zwar derart, dass nur die polynucleären Zellen niedrigere Zahlen aufwiesen, während die Lymphocyten sich normal verhielten. Hieran schloss sich die Phase der Vermehrung der weissen Blutkörperchen, und zwar ebenfalls wieder ausschliesslich der polynucleären Zellen: die polynucleäre Leucocytose. Dieses Verhalten schien darauf hinzudeuten, dass die erste Periode der Ausdruck einer durch die fremden Stoffe herbeigeführten Zerstörung der weissen Blutkörperchen sei, und dass erst die aufgelösten Producte der letzteren chemotactisch die Einwanderung neuer Leucocyten veranlassten. Gegen diese Auffassung erhoben sich aber wieder neue Einwände. Insbesondere zeigten Goldscheider und Jacob durch exacte Versuche, dass die vorübergehende Leukopenie des Blutes gar nicht eine wahre, sondern nur eine scheinbare ist, bedingt durch eine veränderte Verteilung der weissen Blutkörperchen innerhalb des Gefässsystems. Während nämlich in den peripherischen Gefässen, aus denen das zu untersuchende Blut in der Regel gewonnen wird, in der That eine Herabsetzung der Leucocytenzahl, „Hypoleucocytose“, vorhanden war, fand sich in den Capillaren innerer Organe, besonders der Lungen, eine ausgesprochene Vermehrung der Leucocyten: „Hyperleucocytose“.

Noch andere gewichtige Momente sprechen gegen die grosse principielle Bedeutung, die Löwit der Leukopenie beigelegt hat. Es ist ja a priori gar nicht einzusehen, dass die verschiedenen Stoffe, die bei dem fundamentalen Röhrchenversuch eine deutliche chemotactische Wirkung auf die Leucocyten ausüben können, unter anderen Umständen dazu erst der Vermittlung der Zerfallsproducte der weissen Blutkörperchen bedürfen sollten. Ausserdem sprechen im allgemeinen klinische Erfahrungen gegen die Löwit'sche Theorie. Denn so häufig man bei Infectionskrankheiten die Hyperleucocytose zu beobachten Gelegenheit hat, so selten sehen wir ein vorübergehendes leukopenisches Stadium.

Dieser Widerspruch mit den von Löwit im Experiment erhobenen Befunden klärt sich leicht auf, wenn man bedenkt, wie sehr sich die Versuchsanordnung von dem natürlichen Krankheitsprocesse unterscheidet. Dort wird mit einem Schlage das Versuchstier durch intravenöse Injection mit dem schädlichen Stoff überschüttet, und eine heftige acute Reaction des Gefäss- und Blutsystems ist die selbstverständliche Folge; bei der natürlichen Infection gelangen ganz allmählich sich einschleichende und anschwellende Giftmengen zur Wirkung, und wahrscheinlich deshalb ist die

Hypoleucocytose bei normalem Verlauf der Infectionskrankheiten viel seltener als bei der brüsken Anordnung des Experimentes.

Über die klinische Bedeutung der Leucocytose, besonders für den Verlauf der Infectionskrankheiten und die einzelnen Stadien derselben, ist ein ungeheures Beobachtungsmaterial zusammengetragen. Greifen wir aus diesem als das am besten studierte Beispiel die Pneumonie heraus, so ist das constante Vorkommen der Leucocytose beim typischen Ablauf dieser Krankheit unbestritten; etwa bis zur Krisis pflegt sie anzudauern, um von da ab wieder einer Verminderung der Leucocytenzahl bis unter die Norm Platz zu machen. Von eminenter Bedeutung sind die Beobachtungen über ein Ausbleiben der Leucocytose gerade in besonders schweren oder letal endigenden Fällen (Kikodse, Sadler, v. Jaksch, Tschistowitch, Türk u. a.).

Auch bei vielen anderen Krankheiten wurde die Beobachtung gemacht, dass die Hyperleucocytose in der Regel nur in den Fällen ausblieb, die als besonders schwer zu betrachten waren oder irgendwie atypisch in ihrem Verlauf sich verhielten. Durch das Experiment haben denn auch für verschiedene Infectionen mehrere Untersucher (Löwy und Richter, M. Hahn, Jacob) darthun können, dass die arteficielle Hyperleucocytose den Verlauf einer Infection in günstigem Sinne beeinflusst. Die Frage, in welcher Weise dieser Vorgang zum Schutze des Körpers beiträgt, ist gerade in der Gegenwart in lebhaftem Fluss und führt zu den schwierigsten Problemen der Biologie.

Der **morphologische Charakter der Leucocytose** ist durchaus kein einheitlicher, und wir müssen je nach der Art der Zellen, die eine Vermehrung aufweist, verschiedene Gruppen der Leucocytenvermehrung scharf von einander trennen.

Entsprechend den Anschauungen, die wir in den vorausgehenden Abschnitten vertreten haben, fassen wir bei jeder Vermehrung der farblosen Elemente im Blute den Gesichtspunkt als den wesentlichsten ins Auge, ob Zellarten vermehrt sind, die einer Eigenbewegung fähig sind und, chemotactischen Reizen folgend, activ in die Blutbahn einwandern können (**„active Leucocytose“**), oder ob die Zahl solcher Zellen erhöht ist, denen eine selbständige Locomobilität nicht zuerkannt werden kann, die also nur passiv, durch mechanische Kräfte in die Blutbahn eingeschwemmt werden (**„passive Leucocytose“**).

Die passive Form der Leucocytose entspricht den verschiedenen Formen der Lymphaemie, und zwar sowohl der im Verlauf verschiedener Erkrankungen, als der bei der Leukaemie vorkommenden Vermehrung der Lymphocyten. In dem Abschnitte über die Lymphdrüsen (siehe S. 70)

haben wir diese Anschauung eingehend begründet und besonders hervorgehoben, dass eine aus Lymphzellen bestehende Eiterung nicht existiert.

In scharfem Gegensatze hierzu giebt es als ein Analogon für jede specifische Form der activen Leucocytose auch specifische Entzündungsproducte (Eiter, Exsudate), die aus der gleichen Zellart zusammengesetzt sind.

Wir trennen die active Leucocytose in folgende Untergruppen:

α) polynucleäre Leucocytosen:
   1. polynucleäre neutrophile Leucocytose,
   2. polynucleäre eosinophile Leucocytose;

β) gemischte Leucocytosen mit Beteiligung körnchenführender mononucleärer Elemente: „Myelaemie".

α 1) Die polynucleäre neutrophile Leucocytose.

Von den Formen der activen Leucocytose ist die bei weitem häufigste die erste, bei der die polynucleären neutrophilen Leucocyten vermehrt sind. Eine grosse Reihe der verschiedensten Zustände und Einflüsse führen zu ihrer Entstehung.

Virchow, der Entdecker der Leucocytose, hatte die Anschauung vertreten, dass dieselbe auf einer erhöhten Reizung der Lymphdrüsen beruht. Die Reizung der Lymphdrüsen bestehe darin, „dass dieselben in eine vermehrte Zellenbildung gerathen, dass ihre Follikel sich vergrössern und nach einiger Zeit viel mehr Zellen enthalten als vorher". Die Schwellung der Lymphdrüsen habe eine Zunahme der Lymphkörperchen in der Lymphe zur Folge, und dadurch wieder eine Zunahme der farblosen Blutkörperchen im Blute.

Dass dieser Standpunkt notwendigerweise aufgegeben werden musste, bewirkten Ehrlich's Untersuchungen, aus denen zuerst hervorging, dass vorwiegend die Einwanderung der polynucleären neutrophilen Zellen die Leucocytose hervorrufe. Genauere Zahlenangaben hierüber sind zuerst von Einhorn, der unter Ehrlich arbeitete, gemacht und später allgemein bestätigt worden. Entsprechend der einseitigen Vermehrung der neutrophilen Blutkörperchen, zeigt sich der Procentgehalt der Lymphocyten stets herabgesetzt, und zwar häufig in so hohem Grade, dass er bis auf 2% und noch tiefer sinkt. Hierbei ist im Auge zu behalten, dass der Procentgehalt der Lymphzellen stark vermindert sein kann, ohne dass ihre absolute Zahl eine Veränderung erfahren hat. Es ist aber auch sicher nachgewiesen, dass gelegentlich mit der polynucleären Leucocytose auch eine Erniedrigung der absoluten Zahl der Lymphocyten einhergehen kann. Schon Einhorn hat einen derartigen Fall beschrieben, und jüngst

erst hat Türk durch eine Fülle zahlenmässiger Bestimmungen diese Thatsache erhärtet*).

Die eosinophilen Zellen sind bei der gewöhnlichen polynucleären neutrophilen Leucocytose in der Regel absolut vermindert, wie Ehrlich schon in seiner ersten Mitteilung über diesen Gegenstand hervorgehoben hat. Die Verminderung ist häufig eine sehr hochgradige, oft sogar absolute.

Einige wenige Erkrankungsformen zeigen aber neben der polynucleären neutrophilen Leucocytose eher eine Vermehrung der Eosinophilen, wie wir im nächsten Abschnitte im einzelnen besprechen werden.

Nach ihrem klinischen Vorkommen kann man die polynucleäre neutrophile Leucocytose — die Leucocytose *κατ᾽ ἐξοχήν* — in mehrere Gruppen teilen. Wir unterscheiden:

A. Die physiologische Leucocytose,

die bei Gesunden als ein Ausdruck physiologischer Zustandsänderungen des Organismus auftritt. Hierher gehört die Verdauungsleucocytose, die Leucocytose nach körperlichen Anstrengungen (Schumburg und Zuntz) oder nach kalten Bädern, ferner die Schwangerschaftsleucocytose.

B. Die pathologische Leucocytose.

1. Die bei infectiösen Processen vorkommende Vermehrung der polynucleären Zellen, die man vielfach nach dem Princip: „a potiori fit denominatio“ als entzündliche bezeichnet hat. Besonders wichtig ist es, dass die Mehrzahl der fieberhaften Infectionskrankheiten, Pneumonie, Erysipel, Diphtherie, septische Zustände verschiedenster Ätiologie, Parotitis, Rheumatismus articularis acutus u. v. a., von einer ausgesprochenen, mehr weniger hochgradigen Leucocytose begleitet sind. Eine bemerkenswerte Sonderstellung nehmen in dieser Beziehung nur der uncomplicierte Typhus abdominalis und die Masern ein, bei denen die absolute Zahl der weissen Blutkörperchen vermindert ist, und zwar lediglich auf Kosten der polynucleären neutrophilen Zellen. Über die genannten Einzelheiten, sowie über den Verlauf und das Abklingen der Leucocytose bei den Infectionskrankheiten verweisen wir auf die eingehende Monographie Türk's. Hier sei aus Türk's Beobachtungen nur noch hervorgehoben, dass im Endstadium des leucocytären Processes, welches bei kritisch ablaufenden Krankheiten in die Zeit der Krisis fällt, häufig auch mononucleäre neutrophile Zellen und Reizungsformen im Blute auftauchen. In noch späteren

---

*) Es ist selbstverständlich, dass eine gewöhnliche Leucocytose sich auch mit einer Lymphaemie combinieren kann. Wir haben schon an anderer Stelle erwähnt (siehe S. 68), dass z. B. bei der Verdauungsleucocytose oder bei Darmerkrankungen des Kindes ein derartiges Zusammentreffen stattfindet.

Stadien, in denen das Blut wieder annähernd normal zusammengesetzt ist, findet man sehr häufig eine allmählich zunehmende und wieder abklingende Vermehrung der Eosinophilen mittleren Grades (Zappert u. a.). Stiénon, der dem Verhalten der Leucocytose bei den Infectionskrankheiten ebenfalls specielle Untersuchungen gewidmet hat, stellt dieses Verhalten sehr schön und anschaulich in seinen Curventafeln dar.

2. Die „toxische Leucocytose“, die sich besonders häufig bei Vergiftungen mit den sogenannten Blutgiften findet. Diese wichtige Gruppe hat in der Literatur noch nicht eine ausreichende Bearbeitung gefunden. Im allgemeinen scheint die Mehrzahl der Blutgifte, Kali chloricum, die Derivate des Phenylhydrazin, Pyrodin, Phenacetin, auch beim Menschen ausser der Zerstörung der roten Blutkörperchen eine erhebliche Vermehrung der Leucocyten hervorzurufen, wie experimentell auch von Rieder bestätigt worden ist. Wir sahen hochgradige Vermehrung der weissen Blutkörperchen nach Arsenwasserstoffvergiftung, nach Vergiftung durch Kali chloricum, ferner bei einem Fall von tödtlich endigender Haemoglobinurie (Sulfonalvergiftung?)*), sowie nach lang andauernder Chloroformnarkose.

3. Die Leucocytose, die acute und chronische anaemische Zustände, namentlich posthaemorrhagische, begleitet. (Genaueres hierüber vergleiche im speciellen Teil dieses Bandes.)

4. Die kachectische Leucocytose, bei malignen Tumoren, Phthise u. a. — — —**)

Es würde hier zu weit führen, wollten wir des genaueren auf die specielle klinische Bedeutung der Blutuntersuchung bei den verschiedenen Krankheitsformen eingehen, und verweisen hierbei auf die ausgezeichnete, eingehende monographische Darstellung der Leucocytose von Rieder und die Arbeiten von Zappert und Türk. Hier wollen wir nur die wichtigsten Punkte berühren.

a) Die differentialdiagnostische Bedeutung des leukopenischen Blutbefundes bei Typhus abdominalis gegenüber anderen Infectionskrankheiten und der Masern gegenüber Scharlach.

---

*) Die Präparate dieses Falles verdanken wir Herrn Prof. Stern (Breslau).

**) Die sogenannte agonale Leucocytose können wir jedoch nicht hierher rechnen, da wir in ihr überhaupt nicht eine echte Leucocytose sehen, sondern nur den Ausdruck eines durch den agonalen Zustand bedingten Darniederliegens der Circulation. Durch dieses wird besonders in den peripherisch gelegenen Körperteilen, die in der Regel zur klinischen Blutuntersuchung benutzt werden, eine Randstellung der weissen Blutkörperchen erzeugt, die das Bild einer Leucocytose vortäuscht.

β) Die prognostische Bedeutung der Zählung der weissen Blutkörperchen: so z. B. beeinflusst das Ausbleiben der Leucocytose die Prognose der Pneumonie ungünstig (Kikodse u. a.); hierher gehört auch das von C. S. Engel constatierte ominöse Auftreten zahlreicher Myelocyten bei Diphtherie (siehe S. 52).

Wenn wir schliesslich noch auf die **Entstehung der polynucleären neutrophilen Leucocytose** mit einigen Worten eingehen wollen, so können wir uns auf das an anderer Stelle über die Function des Knochenmarkes Gesagte beziehen.

An Kurloff's Untersuchungen anknüpfend, formulierte Ehrlich („Über schwere anaemische Zustände“ 1892) seine Anschauungen hierüber wie folgt: „Das Knochenmark ist eine Brutstätte, in der sich aus mononucleären Vorstufen massenhafte polynucleäre Zellen bilden. Diese polynucleären Zellen besitzen vor allen Elementen die Fähigkeit, auszuwandern. Diese Fähigkeit kommt sofort zur Geltung, sobald im Blute chemotactische Substanzen kreisen, die die weissen Elemente anlocken. So erklärt sich ungezwungen das schnelle und plötzliche Auftreten massenhafter Leucocyten, das so viele Stoffe, insbesondere aber die durch Buchner als Leucocytenreize erkannten Bakterienproteïne bedingen. Ich sehe daher in Übereinstimmung mit Kurloff die Leucocytose als eine Function des Knochenmarkes an.“

Theoretisch von grossem Interesse ist das gegensätzliche Verhalten, das zwischen eosinophilen und neutrophilen Zellen besteht. Auf der Höhe der gewöhnlichen Leucocytose vermindert sich die Zahl der eosinophilen Zellen oft bis zum Verschwinden, während sie beim Abblassen derselben in einer gegen die Norm vermehrten Zahl auftreten. Es geht hieraus hervor, dass eosinophile und neutrophile Zellen eine ganz verschiedene, in gewisser Richtung entgegengesetzte Reaction auf Reizstoffe besitzen müssen. Es scheint, dass für gewöhnlich die bei Krankheiten der Menschen auftretenden Stoffwechselproducte der Bakterien, die für die polynucleären neutrophilen Zellen positiv chemotactisch sind, auf die eosinophilen negativ chemotactisch wirken und vice versa*).

---

*) Von Interesse ist es auch, das Verhalten der eosinophilen Zellen bei der passiven Form der Leucocytose, der Lymphaemie, zu beobachten. Schon a priori kann man annehmen, dass beide Zustände sich sehr gut combinieren können. Nach den Feststellungen von C. S. Engel findet man bei congenitaler Lues von Kindern eine gleichzeitige erhebliche Vermehrung der Lymphocyten und eosinophilen Zellen. Man wird

Die Erklärung der einzelnen klinischen Formen der Leucocytose ist aus den voranstehenden Ausführungen von selbst ersichtlich. Das Zustandekommen der physiologischen und der entzündlichen Leucocytose ist ausschliesslich auf das Princip der chemotactischen Anlockung zurückzuführen; bei den anderen Formen spielen aber noch andere Momente, insbesondere die erhöhte Thätigkeit des Knochenmarkes oder ausgedehnte Umbildung von Fettmark in rotes Mark, die eine massenhafte Neubildung zur Folge haben, eine mehr oder weniger bedeutende Rolle.

α 2) Die polynucleäre eosinophile Leucocytose (einschliesslich der Mastzellen).

Die Kenntnis der eosinophilen Leucocytose ist noch verhältnismässig jungen Datums. Nachdem Ehrlich die constante Vermehrung der eosinophilen Zellen bei der Leukaemie nachgewiesen hatte, dauerte es geraume Zeit, bis auch bei andersartigen Erkrankungen eine Eosinophilie gefunden wurde, die sich jedoch in ihren wesentlichen Zügen von der leukaemischen unterschied. Die ersten hieher gehörigen Forschungen angebahnt zu haben, ist das Verdienst Friedrich Müller's, auf dessen Anregung Gollasch das Blut der Asthmatiker untersuchte, worin er eine beträchtliche Vermehrung der eosinophilen Zellen nachweisen konnte. Hieran schlossen sich Untersuchungen von H. F. Müller und Rieder, die die Häufigkeit der Eosinophilie bei Kindern, sowie ihr Vorkommen bei chronischen Milztumoren entdeckten; ferner die bekannte Arbeit von Edm. Neusser, der eine ganz auffällige Vermehrung der oxyphilen Elemente beim Pemphigus nachwies und ungefähr gleichzeitig analoge Beobachtungen Canon's bei chronischen Hautkrankheiten. Aus der Flut der weiteren Arbeiten über diesen Gegenstand wollen wir hier nur die zusammenfassende Darstellung dieses Gebietes von Zappert hervorheben. Aus dieser Monographie, die eine sorgfältige Sammlung des bis dahin vorliegenden Materials, sowie zahlreiche eigene Untersuchungen und Beobachtungen enthält, und die für jeden Forscher auf diesem Gebiete unentbehrlich ist, erhellt die grosse allgemeine und specielle klinische Bedeutung der eosinophilen Leucocyten.

Wir verstehen unter Eosinophilie eine einseitige Vermehrung der polynucleären eosinophilen Zellen im Blut. Eine Verwechslung dieser Form der Leucocytose mit der Leukaemie ist ganz un-

---

wohl kaum fehlgehen, wenn man in diesen Fällen die Lymphocytose auf die anatomischen Veränderungen der Lymphdrüsen schiebt und die Eosinophilie auf specifische chemotactische Anlockung zurückführt.

möglich, weil für die Annahme der letzteren noch eine ganze Reihe anderer charakteristischer Merkmale notwendig sind, wie wir im nächsten Abschnitt auseinanderzusetzen haben werden. Insbesondere darf man nicht, wie dies von mancher Seite geschehen ist, in der Anwesenheit mononucleärer eosinophiler Zellen im Blut einen absoluten Beweis für eine Leukaemie sehen, da sie auch in einzelnen Fällen gewöhnlicher Leucocytose gefunden werden.

Die Vermehrung der eosinophilen Zellen ist stets nicht nur eine relative, sondern auch eine absolute. Die Procentzahl, die normal 2 bis 4% aller Leucocyten beträgt, steigt bei der Eosinophilie auf 10, 20, 30% und darüber; in einem von Grawitz beschriebenen Fall fanden sich sogar 90%. Über die absolute Zahl belehren uns besonders eingehende Untersuchungen Zappert's, der diese am feuchten Präparat nach einer eigenen Methode anstellte. Als niedrigste normale Werte bezeichnet er 50—100 eosinophile Zellen im mm^3, als Mittelwerte 100 bis 200, als hochnormal 200—250. Die grösste absolute Zahl, die er überhaupt gefunden hat, betrug bei Leukaemie 29.000 im mm^3, die höchste Zahl bei einfacher eosinophiler Leucocytose (in einem Fall von Pemphigus) 4800. Reinbach fand sogar einmal circa 60.000 eosinophile Zellen im mm^3 in einem Fall von Lymphosarcoma colli mit Knochenmarkmetastasen.

Die polynucleäre eosinophile Leucocytose finden wir, von der bei gesunden Kindern beobachteten abgesehen, in mannigfachen Zuständen und trennen sie der Übersicht halber in mehrere Gruppen. Wir unterscheiden die Eosinophilie

1. bei Asthma bronchiale. Zuerst von Gollasch, dann von vielen anderen Untersuchern ist bei dieser Krankheit eine oft sehr erhebliche Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blut bis zu 10 und 20% und darüber regelmässig gefunden worden. (Über den speciellen klinischen Verlauf der Eosinophilie beim Asthma s. w. u.)

2. Bei Pemphigus. Als erster berichtete Neusser, in manchen Fällen von Pemphigus eine ausserordentlich starke, geradezu specifische Eosinophilie gefunden zu haben. Von mehreren Seiten, insbesondere von Zappert, der einmal 4800 oxyphile im mm^3 fand, ist diese interessante Beobachtung bestätigt worden.

3. Bei acuten und chronischen Krankheiten der Haut. Canon hat zuerst bei einer grösseren Zahl von Hautkrankheiten, besonders bei Prurigo und Psoriasis, die eosinophilen Zellen bis zu 17% vermehrt gesehen. Bemerkenswert ist der Hinweis von Canon, dass weniger die Art der Krankheit oder ihre locale Intensität, als der Grad der Ausdehnung des Processes in einer gewissen Proportion zu der Vermehrung der eosinophilen Elemente stehe. In einem Fall von acuter ausgedehnter

Urticaria fand A. Lazarus die Eosinophilen bis zu 60% der Leucocyten vermehrt, eine Zahl, die nach Verlauf von wenigen Tagen wieder der Norm wich.

4. Bei Helminthiasis. Die ersten Beobachtungen über das Vorkommen der Eosinophilie bei Helminthiasis verdanken wir Müller und Rieder, die bei zwei an Ankylostomum duodenale leidenden Männern ziemlich hohe Werte (8·2 und 9·7%) nachwiesen. Kurz darauf machte Zappert die Angabe, dass er bei zwei Fällen derselben Krankheit eine erhebliche Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blut bis zu 17% gefunden habe; gleichzeitig constatierte er in den Faeces Charcot'sche Krystalle. In einem dritten Fall von Ankylostomiasis fand Zappert weder eine Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blut, noch die Krystalle im Koth. Übereinstimmende Beobachtungen machte etwa gleichzeitig Seige.

Eine ausführliche Bearbeitung dieses wichtigen Abschnittes verdanken wir dem um die Parasitologie hochverdienten Leichtenstern, unter dessen Leitung Bücklers die interessante Thatsache feststellte, dass bezüglich der Eosinophilie die Ankylostomiasis keine besondere Stellung unter den Wurmerkrankungen einnehme, sondern dass alle im Kölner Krankenhause beobachteten Helminthenarten, von den allgemein für harmlos gehaltenen Oxyuren bis zu den perniciösen Ankylostomen, eine Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blut, oft bis zu einer enormen Höhe, bewirken können*). Bücklers berichtet über Befunde von 16% Eosinophilen bei Oxyuren, von 19% bei Ascariden; und wie wir einer freundlichen privaten Mitteilung des Herrn Prof. Leichtenstern entnehmen, hat dieser in jüngster Zeit in einem Fall von Ankylostomiasis 72% eosinophile Zellen gefunden, in einem Fall von Taenia mediocanellata 34%.

Sehr bemerkenswert ist es, dass Leichtenstern zahlreiche eosinophile Zellen im Blut besonders in denjenigen Fällen nachweisen konnte, welche in den Faeces reichliche Charcot'sche Krystalle führten. Da eosinophile Zellen und Charcot'sche Krystalle auch sonst vielfach als conjugierte Erscheinungen beobachtet worden sind (z. B. beim Asthma bronchiale, in Nasenpolypen, im myelämischen Blut und Knochenmark), wird man sich Leichtenstern's Vermuthung anschliessen müssen, dass auch im Darmschleim bei Ankylostomiasis eosinophile Zellen zu finden sein dürften. Positive Beobachtungen hierüber liegen noch nicht vor.

Von T. R. Brown, welcher unter der Leitung von Thayer arbeitete, ist ferner jüngst der interessante Befund mitgeteilt worden, dass

---

*) Schauman in seiner Monographie über Bothriocephalusanaemie giebt über das Verhalten der eosinophilen Zellen an, sie bei dieser Krankheit stets nur in wenig Exemplaren gefunden zu haben.

bei der Trichinosis constant eine ausserordentliche, relative Vermehrung der oxyphilen Leucocyten im Blut, bis zu 68%, vorliegt. Auch die absoluten Zahlen waren stark erhöht und erreichten Werte (z. B. 20.400), die selbst bei Leukaemieen nicht allzu häufig sind.

Brown sieht die auffällige Erscheinung als pathognomonisch für Trichinosis an, so dass er sogar bei einem klinisch dunklen Fall aus der starken Eosinophilie die später als richtig bestätigte Diagnose auf Trichinosis stellte.

5. Postfebrile Form der Eosinophilie (nach dem Ablauf verschiedener Infectionskrankheiten). In dem Abschnitt über die polynucleäre neutrophile Leucocytose haben wir schon erwähnt, dass auf der Höhe der meisten acuten Infectionskrankheiten, mit der einzigen Ausnahme des Scharlach, die Eosinophilen eine relative Verminderung erfahren, sogar völlig verschwinden können. In der postfebrilen Periode treten aber häufig hochnormale Werte der eosinophilen Zellen oder sogar eine ausgesprochene eosinophile Leucocytose auf, die im allgemeinen nur mässige Grade erreicht. Türk fand z. B. bei Pneumonie eine postkritische Eosinophilie von 5·67% (430 absolut), nach Rheumatismus articul. acut. 9·37% (970 absolut); Zappert bei Malaria einen Tag nach dem letzten Anfall 20·34% (1486 im *mm*³).

In Übereinstimmung mit Zappert möchten wir auch die Eosinophilie, die im Anschluss an Tuberculininjectionen beobachtet wird, in diese Gruppe der postfebrilen Leucocytose einreihen. Denn dieselbe tritt nur nach starken Temperatursteigungen auf, und zwar in der Weise, dass während des eigentlichen Reactionsstadiums die Zahl der eosinophilen Zellen sinkt, um erst nach Ablauf des Fiebers wieder anzusteigen. Diese Steigerung kann eine sehr beträchtliche sein. In einem Fall von Zappert erhöhte sich die Zahl der Oxyphilen auf 26·9%; in einem anderen Fall wurde von ihm als die höchste absolute Zahl nach Tuberculininjectionen 3220 pro *mm*³ gefunden. Ganz ausserordentlich war die Eosinophilie in Grawitz' Fall. Hier fand sich die stärkste Veränderung des Blutes etwa drei Wochen nach Aussetzen der Tuberculininjectionen, deren im Ganzen acht (von 5 *mg* bis 38 *mg*) erfolgt waren. Die Untersuchung ergab im *mm*³ 4,000.000 rote Blutkörperchen, 45.000 weisse. Unter den letzteren kamen auf zehn eosinophile ein anderes weisses. Mithin betrug die Gesamtmenge der eosinophilen Zellen pro *mm*³ etwa 41.000, während die anderen Zellen im ganzen etwa 4000 ausmachten. Da diese sich noch aus Polynucleären, Lymphocyten und anderen zusammensetzten, ergiebt sich, dass in diesem Fall die polynucleären neutrophilen nicht nur relativ, sondern auch absolut in hohem Grade vermindert sein mussten, so dass dieser Fall gerade das Gegenstück zu der gewöhnlichen Leucocytose, besonders der infectiösen, darstellt.

6. Bei malignen Tumoren. Von verschiedenen Autoren ist bei Tumorenkachexie eine Vermehrung der eosinophilen Zellen beobachtet worden, die jedoch mittlere Grade, etwa 7—10%, nicht überstieg. Reinbach fand bei 40 einschlägigen Fällen nur viermal die Eosinophilen vermehrt, und zwar bei je einem Fall von Sarcoma antebrachii, Sarcoma cruris, Tumor malignus abdominis 7·8, 8·4, beziehungsweise 11·6%. Ausserdem verzeichnet er noch einen Fall von Lymphosarcoma colli mit Knochenmarkmetastasen, in welchem sich eine beispiellose Vermehrung der weissen Blutkörperchen überhaupt und besonders der eosinophilen Zellen fand. Die absolute Menge der letzteren betrug an einem Tage etwa 60.000!, das ist eine Vermehrung um das 300fache des Normalen, die sonst wohl, abgesehen von Leukaemie, noch nie constatiert worden ist.

7. Compensatorische Eosinophilie (nach Ausschaltung der Milz). Auf diese Form sind wir in dem Capitel über die Milzfunction ausführlich eingegangen und haben dort schon erwähnt, dass auch die Vermehrung der Eosinophilen, die bei chronischen Milztumoren von Rieder, Weiss u. a. gefunden worden ist, auf die Ausschaltung der Milzfunction bezogen werden muss.

8. Medicamentöse Eosinophilie. Hierzu liegt nur eine einzige Beobachtung v. Noorden's vor, der bei zwei chlorotischen Mädchen nach innerlicher Verabreichung von Kampher eine Eosinophilie bis zu 9% eintreten sah. Bei anderen Patienten wiederholte sich dieses Vorkommnis nicht. Wahrscheinlich würden aber auf dieses pharmakologische Gebiet speciell gerichtete Untersuchungen noch manche interessante Thatsache zu unserer Kenntnis bringen.

Über die **Entstehung der polynucleären eosinophilen Leucocytose** haben die Autoren verschiedene Theorien aufgestellt, die wir nacheinander hier kritisch erörtern wollen.

Ein häufig herangezogener Erklärungsversuch rührt von Müller und Rieder her. Diese Autoren leiten im Gegensatz zu Ehrlich die eosinophilen Zellen des Blutes nicht vom Knochenmark ab, sondern nehmen als höchst wahrscheinlich an, dass innerhalb der Blutbahn die fein granulierten Zellen zu den eosinophilen heranwüchsen. Aus vielen Gründen erscheint dieser Entwicklungsprocess sehr unwahrscheinlich. Da die im Blute kreisenden polynucleären neutrophilen Zellen alle unter denselben Ernährungsbedingungen stehen, so ist a priori nicht abzusehen, warum nur ein verhältnismässig kleiner Teil von ihnen die erwähnte Umwandlung erfahren soll, und ganz unerklärlich ist es, warum bei der infectiösen Leucocytose, wo doch die Zahl der polynucleären so ausser-

ordentlich vermehrt ist, ihre Reifung zu den eosinophilen völlig unterbleiben soll.

Entscheidend spricht aber der Umstand gegen die Rieder-Müller-sche Hypothese, dass man einen Übergang von neutrophilen Zellen in oxyphile thatsächlich niemals im Blute beobachten kann. Wäre die Hypothese richtig, so müssten ja in jedem Procent normalen Blutes mit Leichtigkeit Übergangsstufen zu finden sein. Auch Rieder und Müller selbst scheinen über derartige positive Befunde nicht zu verfügen. Sonst hätten sie sich wohl nicht darauf beschränkt, die Autorität Max Schultze's anzurufen, welcher Übergangsformen zwischen den fein- und den grobgranulierten Leucocyten im strömenden Blut nachgewiesen habe. So hoch man auch Max Schultze's Autorität in morphologischen Dingen mit vollem Recht hält, so darf man sich doch nicht auf sie stützen, wenn es sich im wesentlichen um histo-chemische Fragen handelt, die mit ihren eigenen Methoden gelöst sein wollen.

In consequenter Verfolgung ihrer Anschauung und in ausgesprochenem Gegensatz zu Ehrlich nehmen Müller und Rieder an, dass die eosinophilen Zellen des Knochenmarks „weniger der Ausdruck einer Neubildung dieser Zellen, als vielmehr der Ablagerung an diesem Orte seien. Das Knochenmark wäre somit in Bezug auf die grob granulierten Zellen des Blutes mehr als eine Ablagerungsstätte zu betrachten, in welcher diese Zellen anderen, vorläufig nicht näher zu bezeichnenden Zwecken dienen“.

Den Hauptgrund für diese Annahme sehen die Autoren in dem Umstand, dass die Mehrzahl der Eosinophilen im Knochenmark mononucleär sind, während die des normalen Blutes eine polymorphe Kernfigur besitzen. Müller und Rieder hätten sich selbst den auf der Hand liegenden Einwand machen müssen, dass ja die Kernverhältnisse bei den neutrophilen Zellen genau ebenso liegen wie bei den eosinophilen; es wäre ihnen dann das Gezwungene ihrer Theorie, nach welcher das wichtigste, blutbereitende Organ gewissermassen nicht die Wiege, sondern das Grab der Blutzellen darstellt, offenbar geworden. Die einfachste, nächstliegende und auf histologische Beobachtung zu gründende Erklärung ist doch die, dass sich im Knochenmark die mononucleären eosinophilen fortwährend zu polynucleären heranbilden, dass aber nur die letzteren vermöge ihrer Auswanderungsfähigkeit in das Blut gelangen. Da diese Anschauung seit Ehrlich's Vortrag „Über schwere anaemische Zustände“ von der überwiegenden Mehrzahl der Autoren anerkannt worden ist, glauben wir uns mit den obigen Einwänden gegen die Müller-Riedersche Theorie begnügen zu können, wenn dieselbe auch noch in neuester Zeit Anhänger (z. B. Lenhartz) gefunden hat. Uebrigens nimmt auch H. F. Müller selbst in seinem Aufsatze über das Asthma bronchiale

(1893) einen Standpunkt ein, der von seinem früheren abweicht und sich demjenigen Ehrlich's nähert.

Für die Betrachtung, in welcher Weise die polynucleäre Eosinophilie entsteht, geht man am besten von einem Experiment aus, welches wir E. Neusser zu verdanken haben. Neusser fand bei einem Pemphiguskranken, dessen Blut eine erhebliche Vermehrung der Eosinophilen zeigte, dass der Inhalt der Pemphigusblasen fast ausschliesslich aus eosinophilen Zellen bestand. Neusser erzeugte nun durch ein Vesicans eine nicht specifische entzündliche Blasenbildung der Haut und fand, dass die zelligen Elemente in derselben ausschliesslich die bei allen banalen Entzündungen beteiligten polynucleären neutrophilen Eiterzellen waren.

Ganz analoge, im Krankheitsverlauf spontan sich herausbildende Verhältnisse haben Leredde und Perrin bei der sogenannten Dühring-schen Krankheit nachgewiesen. Die bei dieser Dermatose auftretenden Bläschen enthielten, so lange ihr Inhalt klar war, lediglich polynucleäre, eosinophile Zellen. In einem späteren Stadium drangen, wie es gewöhnlich der Fall ist, Bacterien in die Bläschen ein, und bald sah man dieselben nur noch von Zellen mit neutrophiler Granulation erfüllt.

Das Neusser'sche Experiment und die Leredde-Perrin'sche Beobachtung lassen sich nach den modernen Anschauungen über das Wesen der Eiterung nur so erklären, dass die eosinophilen und die neutrophilen Zellen, wie wir schon mehrfach betont haben, von verschiedener chemotactischer Reizbarkeit sind. Demgemäss wandern die eosinophilen Zellen nur an die Orte, welche einen für sie specifischen Reizstoff besitzen. Von diesem Standpunkte aus lassen sich alle bisher bekannt gewordenen Experimente und klinischen Beobachtungen von Eosinophilie ohne Zwang erklären. So ist z. B. der Neusser'sche Versuch in folgender Weise zu analysieren: In den Blasen des Pemphigus ist ein Stoff vorhanden, der die Eosinophilen chemotactisch heranlockt; daher wandern die normalerweise im Blut vorhandenen Zellen hierhin aus und erzeugen das Bild einer eosinophilen Eiterung. Tritt die Krankheit von vornherein nur in geringer Ausdehnung auf, so ist das Wesentliche des Vorganges mit diesen localisierten Erscheinungen abgeschlossen. Ein ganz anderes Bild aber entwickelt sich, wenn die Erkrankung grosse Bezirke ergriffen hat; unter diesen Umständen geraten durch Resorption und Diffusion grosse Mengen des specifischen, wirksamen Agens in die Blutbahn selbst und üben von hier aus starke chemotactische Wirkungen auf die physiologische Ablagerungsstätte der Eosinophilen, das Knochenmark, aus, die zu einer mehr weniger hochgradigen Vermehrung der Eosinophilen im Blut selbst führen. Das Knochenmark wird nun weiterhin, nach allgemeinen biologischen Grundsätzen, durch den vermehrten

Ausfall zu erhöhter Neubildung angeregt und bleibt dadurch befähigt, auch bei langer Krankheitsdauer die Eosinophilie zu unterhalten.

Eine ganz entsprechende Erklärung finden auf diese Weise auch andere klinische Erfahrungen. Wenn Gollasch gefunden hat, dass das Sputum der Asthmatiker neben den Charcot-Leyden'schen Krystallen fast ausschliesslich eosinophile Zellen enthält, so muss man annehmen, dass im Innern des Bronchialbaumes Anlockungsmittel für die eosinophilen Zellen existieren. Dafür spricht auch der enge Zusammenhang, welcher nach vielfachen Erfahrungen zwischen der Schwere der Erkrankung und der Eosinophilie besteht. So berichtet v. Noorden, dass in der unmittelbaren zeitigen Nähe eines Anfalles die eosinophilen Zellen reichhaltiger sind als in Zeiten, welche von einem Anfall fern abliegen. Besonders gross waren ihre Anhäufungen, nachdem Schlag auf Schlag mehrere Tage hintereinander Anfälle stattgefunden hatten. Dass hier die Vermehrung der eosinophilen Zellen in gerader Abhängigkeit von dem Anfalle steht und nicht etwa der Ausdruck einer dauernden Constitutionsanomalie ist, beweist ein Fall, bei welchem v. Noorden während des Anfalls 25 $^0/_0$ Eosinophile fand und wenige Tage darauf in zwölf Deckglaspräparaten nur ein einziges Exemplar, also sogar eine Verminderung dieser Zellgruppe nachwies.

Ganz ähnlich sind die Erfahrungen, die von Canon bei Hautkrankheiten gemacht worden sind, indem er zeigte, dass weniger die Intensität der Erkrankung, als ihre locale Ausdehnung für den Grad der eosinophilen Leucocytose massgebend ist, also derjenige Factor, der für die Mengen, welche von dem specifischen Agens in das Blut übertreten, direct bestimmend ist. —

Zu der Müller-Rieder'schen und der chemotactischen Theorie der eosinophilen Leucocytose ist neuerdings eine dritte getreten, welche man kurz als die Hypothese der localen Entstehung der eosinophilen Zellen bezeichnen kann. Besonders in Bezug auf das Asthma ist von A. Schmidt die Frage aufgeworfen worden, „ob nicht bei der massenhaften Production der eosinophilen Zellen beim Asthma eine locale Bildung in den Luftwegen wahrscheinlicher sei als die Abstammung aus dem Blut. In der That kann man sich die Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute der Asthmatiker recht wohl auch als secundäre vorstellen". Diese auch von anderen Autoren vertretene Anschauung stützt sich insbesondere auf folgende Thatsachen und Erwägungen:

1. Dass man bei verschiedenen Erkrankungen der Nase, insbesondere bei Schleimpolypen und Hyperplasien der Schleimhaut (Leyden, Benno Lewy u. a.) massenhaft eosinophile Zellen im Gewebe angehäuft findet, während sie im Blute anscheinend nicht vermehrt sind. Dieser Einwand ist vom chemotactischen Standpunkt aus leicht zu widerlegen. Denn,

wenn an den genannten Orten Substanzen vorhanden sind, welche chemotactisch auf die eosinophilen Leucocyten wirken, so muss im Laufe der Zeit eine erhebliche Anhäufung stattfinden, ohne dass ihre Normalzahl im Blute eine Erhöhung erfährt. Mit demselben Recht könnte man z. B. aus dem Neumann'schen Versuch bei lymphatischer Leukaemie, bei dem die künstlich hervorgerufene Eiterung nur aus polynucleären neutrophilen Zellen bestand, obwohl letztere im Blut nur in minimalem Percentsatz vorhanden waren, folgern, dass die polynucleären Zellen im Gewebe entstanden seien, weil ja auch hier die gleiche Incongruenz zwischen Blut und Örtlichkeit besteht.

2. Die umgekehrte Beweisführung hat Adolf Schmidt eingeschlagen, indem er nachwies, dass im Sputum von Patienten mit myelogener Leukaemie, deren Blut sehr zahlreiche Eosinophile enthielt, nicht mehr eosinophile Zellen vorhanden waren, als auch sonst im Bronchialsecret gefunden werden, obgleich das Blut ausserordentlich reich an eosinophilen Zellen war. Aber auch diese Beobachtung ist nach unserem Dafürhalten keine Stütze für die Hypothese der localen Entstehung, sondern im Gegenteil ein scharfer Hinweis darauf, dass nicht die grössere oder geringere Anzahl der eosinophilen Zellen im Blut darüber entscheidet, ob sie auswandern, sondern nur die Anwesenheit specifisch wirksamer, chemischer Reizmittel. Denn nach unseren Beobachtungen über die Leucocytose bei Infectionskrankheiten und über die Morphologie des gewöhnlichen Eiters wissen wir, dass die bacteriellen Reizstoffe eher im negativen als im positiven Sinne auf die eosinophilen Zellen wirken, und es entspricht nur den allgemeinen Erfahrungen, wenn gewöhnliches Sputum trotz einer hochgradigen Eosinophilie des Blutes nicht reich an eosinophilen Zellen ist. Diese Erscheinung ist ja auch völlig gleichsinnig dem Neusser'schen Pemphigusversuch, bei dem die specifischen Krankheitsherde eine Eosinophilie, künstlich erzeugte Eiterungen dagegen nur neutrophile Zellen zeigten. Schliesslich können wir noch einen analogen Versuch von Schmidt selbst für unsere Ansicht verwerten, der bei einem Asthmatiker viel eosinophile Zellen im Sputum, dagegen nur neutrophile Zellen im künstlich hervorgerufenen Hauteiter fand.

So sehen wir denn, dass die Hauptgründe, die von den Vertretern der Theorie der localen Entstehung ins Feld geführt werden, den nächstliegenden Einwänden, die vom chemotactischen Standpunkt zu erheben sind, nicht stichhalten. Auch ein histologischer oder experimenteller Beweis für diese Theorie ist trotz zahlreicher diesbezüglicher Forschungen bisher nicht erbracht worden. Jedoch dürfte es nicht unzweckmässig sein, die vorhandenen Möglichkeiten einer localen Entstehung der eosinophilen Zellen zu beleuchten. Erstens könnten die eosinophilen Zellen aus

einer progressiven Metamorphose der normalen Bindegewebszellen hervorgegangen sein. Dass solche Dinge möglich sind, beweist ja die locale Entstehung der Mastzellen. Für diese hat Ehrlich und seine Schule immer angenommen, dass sie durch eine Umbildung präformierter Bindegewebszellen entstehen können*); dass aber solches auch für die eosinophilen Zellen Gültigkeit hat, ist bisher von keiner Seite bewiesen worden. Zweitens wäre es denkbar, dass vereinzelte, im Gewebe präformierte, eosinophile Zellen sich schnell vermehrten und so die localen Anhäufungen hervorbrächten. Für diesen Vorgang könnten nur zahlreiche Mitosen als ausreichender Beweis angesehen werden. Bisher sind aber Kernteilungsfiguren nicht gefunden worden; insbesondere hat sie A. Schmidt, der vom Standpunkt seiner Theorie aus seine Untersuchungen speciell hierauf richtete, gänzlich vermisst.

Als dritte Möglichkeit der localen Bildung eosinophiler Zellen wäre ihre directe Abkunft von neutrophilen Zellen denkbar, die von vielen als eine Art Reifung aufgefasst wird. Jedoch muss auch diese Annahme als hinfällig bezeichnet werden, weil das für ihre Begründung notwendige Desiderat, nämlich der Nachweis entsprechender Übergangsstufen, bisher nicht erfüllt ist.

Wir kommen daher schon auf dem Wege der Induction zu dem Schluss, dass von einer localen Entstehung der eosinophilen Zellen wohl kaum die Rede sein kann. Wir werden hierin noch mehr bestärkt, wenn wir das Verhalten der Mastzellen zum Vergleich heranziehen, die ja mit den eosinophilen viele Verwandtschaft besitzen und im wesentlichen sich nur durch die Art der Granulation unterscheiden. Auch die Mastzellen bilden wie die eosinophilen einen normalen Bestandtheil des Knochenmarks und kommen ebenfalls regelmässig, wenn auch in sehr geringer Menge — nach Canon betragen sie 0·28% der Leucocyten — im normalen Blut vor. Von den Mastzellen wissen wir, dass sie sich local da massenhaft bilden, wo eine Uebererernährung des Bindegewebes stattfindet, z. B. bei chronischen Hautkrankheiten, Elephantiasis, brauner Induration der Lunge. Wir sehen also für die Mastzellen die Bedingungen, welche die Vertreter der Theorie von der localen Entstehung der eosinophilen Zellen nur supponieren, thatsächlich verwirklicht. Man müsste demnach erwarten, dass eine Vermehrung der Mastzellen im Blute bei den oben geschilderten Zuständen oder in gewissen Entzündungsproducten gar kein seltenes Vorkommnis ist. Von diesem Gesichtspunkt aus hat Ehrlich schon vor

---

*) Diese Auffassung hat neuerdings wieder eine schlagende Bestätigung durch die interessanten Versuche Bäumer's erhalten, der an sich selbst durch länger dauernde Reizung mit Urtica urens in vier Tagen eine erhebliche Vermehrung der Mastzellen an den gereizten Hautstellen erzielte.

20 Jahren das Sputum bei Emphysem und brauner Induration der Lunge einer genauen Untersuchung auf Mastzellen unterzogen, jedoch völlig negative Resultate erhalten. Auch die speciellen Blutuntersuchungen von Canon sind so gut wie negativ ausgefallen. Canon hat die Mastzellen bei 22 Gesunden 9 mal gänzlich vermisst, bei den andern fand er sie im Durchschnitt von 0·47 %, die höchste gefundene Procentzahl war 0·89 %. Eine leichte Vermehrung schien nur in einigen Fällen von Hautkrankheiten angedeutet, indem sich hier ein Durchschnitt von 0·58 % ergab, also eine Zahl, die auch bei ganz Gesunden häufig zu finden ist. Eine Mastzellenleucocytose, welche den eosinophilen oder neutrophilen Formen der Leucocytose an die Seite zu setzen wäre, ist weder in Canon's noch anderen Beobachtungsreihen constatiert worden. Dagegen erfahren die Mastzellen bei der myelogenen Leukaemie eine erhebliche Vermehrung, welche in manchen Fällen die der eosinophilen erreicht oder sogar übertrifft. Wir werden nicht fehlgehen, wenn wir auf Grund dieser Ergebnisse die Mastzellen des Blutes ausschliesslich vom Knochenmark ableiten und ihre Herkunft nicht im Bindegewebe vermuthen, selbst wenn sie hier excessiv vermehrt sind*).

Wir glauben in den vorangehenden Ausführungen gezeigt zu haben, dass die Beweismittel, die bisher für eine locale Entstehung der eosinophilen Zellen geltend gemacht worden sind, den erhobenen Einwürfen nicht stichhalten. Nunmehr liegt uns die Aufgabe ob, den positiven Beweis zu erbringen, dass die Anhäufungen eosinophiler Zellen in den Organen und Secreten durch Überwanderung vom Blut aus erklärt werden müssen.

Die Entscheidung dieser Frage bietet insofern grosse Schwierigkeiten, als wir an vielen Orten schon normalerweise eosinophile Zellen finden, wir hier also nicht einen Vorgang verfolgen können, sondern fertigen Zuständen gegenüberstehen. Wir werden eher im Stande sein, uns Aufklärung zu verschaffen, wenn wir an Organen, die sonst frei von eosinophilen Zellen sind, das Auftreten derselben beobachten können. Bisher liegt eine einzige hierher gehörige Beobachtung vor, die erst vor Kurzem Dr. Michaelis im Hertwig'schen Institut gemacht hat. Michaelis

---

*) Wenn wir einer ausgesprochenen basophilen Leucocytose bisher nicht begegnet sind, so erklärt sich dies so, dass die Stoffe, welche die Mastzellen in specifischer Weise chemotactisch anlocken, äusserst selten im Körper gebildet werden, noch viel seltener als die entsprechenden Reizstoffe der Eosinophilen. In Krankheitszuständen, in denen für die Mastzellen specifische Reizsubstanzen vorhanden wären, könnte es gelingen, auch eine Mastzelleneiterung oder Mastzellenleucocytose zu finden. Das höchste Interesse erweckt in dieser Beziehung eine Beobachtung von Albert Neisser, der (nach einer privaten Mitteilung) unter den ungezählten Fällen seiner Beobachtung einem Fall von Gonorrhoe begegnet ist, in welchem das eitrige Secret ausschliesslich aus Mastzellen bestand.

constatierte die interessante Thatsache, dass dann, wenn bei säugenden Meerschweinchen die Lactation unterbrochen wird, im Laufe der nächsten Tage zahlreiche eosinophile Zellen in der Milchdrüse, nicht aber im Lumen der Milchcanälchen sich ansammeln. Die eosinophilen Zellen sind dabei ausschliesslich polynucleär und denen des Blutes genau entsprechend, mithin als eingewandert zu betrachten. Wir können uns diesen Befund nach modernen Anschauungen so deuten, dass auch die Milchdrüse unter gewissen Bedingungen zu einer „Secretio interna" fähig ist, durch welche Stoffe erzeugt werden, die specifisch chemotactisch für die eosinophilen sind, und welche eine abnorme Steigerung erfährt, wenn die „Secretio externa", d. i. die Production der Milch, gestört wird. So erklärt sich auch der Umstand, dass in Michaelis' Versuch in das eigentliche Secret der Drüse keine eosinophilen Zellen übergehen*).

Auch in pathologischen Organen sind ganz entsprechende Beobachtungen gemacht worden, die zuerst in der ausgezeichneten und grundlegenden Arbeit von Goldmann zur Kenntnis gekommen sind. Goldmann fand beim malignen Lymphom eine erhebliche Ansammlung eosinophiler Zellen innerhalb der Geschwulst und wies anatomisch nach, dass dieselben durch eine Emigration der Zellen aus dem Gefässsystem entstanden sei. Goldmann schloss daraus, dass die eosinophilen Zellen auf den Reiz gewisser chemotactisch wirkender Producte in die betreffenden Gewebe übertreten. Dass sie hier nicht etwa als die Producte einer gewöhnlichen Entzündung anzusehen seien, ist ebenfalls von Goldmann und später von Kanter dadurch nachgewiesen worden, dass sie sie bei einer grossen Zahl anderer Erkrankungen der Lymphdrüsen, besonders der tuberculösen, völlig vermissten. In ähnlicher Weise haben auch Leredde und Perrin in ihren oben erwähnten Untersuchungen über die Dühringsche Krankheit gezeigt, dass hier die eosinophilen Zellen, welche, abgesehen vom Bläscheninhalt, auch im cutanen Gewebe sehr zahlreich vorkommen, auf eine Auswanderung aus der Blutbahn zurückzuführen sind.

So geht aus einer Reihe verschiedener Thatsachen mit aller Schärfe hervor, dass die im Gewebe auffindbaren eosinophilen Zellen nicht hier ihre Bildungsstätte haben, sondern aus der Blutbahn eingewandert sind. Dass dieses Bild sich nicht in allen Fällen so rein erhält, ist natürlich ein häufiges Vorkommnis; denn, wie man auch bei den gewöhnlichen neutrophilen polynucleären Leucocyten beobachtet, so können die eingewan-

---

*) Ganz analoge, die Mastzellen betreffende Beobachtungen veröffentlichte jüngst Unger über die menschliche Brustdrüse. Er sah hier unter dem Einfluss einer Stagnation der Milch eine reichliche Invasion typischer Mastzellen in das Drüsengewebe.

derten eosinophilen polynucleären gleichfalls zu mononucleären Zellen sich umbilden, ja vielleicht sesshaft werden und dem Charakter fixer Bindegewebszellen sich nähern. Solche Bilder können leicht zu der Anschauung verleiten, dass hier der umgekehrte Modus der Kernumbildung stattgefunden habe, d. h. eine progressive Entwicklung eosinophiler polynucleärer Zellen aus mononucleären vorliege.

Die einzig zulässige Erklärung für all die vorhergehenden angeführten Thatsachen glauben wir daher in Uebereinstimmung mit Goldmann, Jadassohn, H. F. Müller darin sehen zu müssen, dass die eosinophilen Zellen specifischen chemotactischen Reizen folgen. Durch diese Hypothese verstehen wir leicht die eosinophile Leucocytose, das Vorkommen der eosinophilen Zellen in Exsudaten und Secreten und die localisierte Ansammlung dieser Zellart.

Welcher Art diese chemotactisch wirksamen Stoffe sind, darüber kann man bisher nur Vermuthungen hegen. Von den klinischen Erscheinungen, welche zur Aufklärung über diese Dinge beitragen können, heben wir hier vor allem noch einmal hervor, dass die gewöhnlichen Stoffwechselproducte der Bacterien die eosinophilen Zellen abstossen.

Das gegensätzliche Verhalten von eosinophilen und neutrophilen Zellen beleuchtet in ausgezeichneter Weise ein Fall, dessen Kenntnis wir der gütigen Mitteilung des Herrn Prof. Leichtenstern verdanken:

„Bei einem schwer anaemischen, fast sterbenden Ankylostomiker fanden sich 1897: 72% eosinophile Zellen im Blut. Der Patient acquirierte noch eine croupöse Pneumonie, und während der hochfebrilen Periode dieser Krankheit sank die Zahl der Eosinophilen auf 6—7%, um nach Ablauf der Pneumonie alsbald wieder auf 54% anzusteigen. Nach Abtreibung der Würmer fiel die Zahl sofort auf 11%. Im Jahre 1898 beherbergte der Patient nur noch sehr wenige Ankylostomen; Charcot'sche Krystalle waren in den Faeces nicht mehr vorhanden; die Zahl der Eosinophilen betrug 8%."

Die Frage, welche Zellen bei ihrem Zerfall chemotactisch wirksame Stoffe bilden, ist äusserst wichtig, an der Hand des vorliegenden Materials jedoch nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Die gewöhnlichen Eiterzellen oder die Lymphocyten scheinen bei ihrem Zerfall keine derartigen Substanzen zu erzeugen; dagegen spricht manches dafür, dass die Zerfallsproducte von Epithelzellen und epitheloiden Zellen chemotactisch zu wirken pflegen. So erklären wir uns das häufige Vorkommen der Eosinophilie bei allen möglichen Hautkrankheiten; ferner die Erscheinung, dass bei allen atrophischen Zuständen der Magen-, Darm- und Bronchialschleimhaut locale Ansammlungen eosinophiler Zellen stattfinden; weiterhin die Vermehrung dieser Zellart in der Nähe von Carcinomen. Eine weitere Stütze für diese Anschauung sehen wir in dem Umstande, dass bei Bronchitiden und Asthma die eosinophilen Zellen um so zahlreicher vorkommen, je weniger der eiterige Anteil im Secret ausgebildet ist. Hier ist ferner eine Beobachtung

von Jadassohn erwähnenswert, welcher nach Injection von Tuberculin zahlreiche eosinophile Zellen in lupösen Herden sah. Es müssen also in diesen Herden bei dem durch das Tuberculin bewirkten Zerfall der epitheloiden Zellen Substanzen entstehen, welche eosinophil-chemotactisch wirken. Von hier aus gerathen die specifischen Substanzen durch Resorption in das Blut und verleihen ihm ebenfalls die für die eosinophilen chemotactische Kraft. In anderen Fällen, wie z. B. bei Nasenpolypen, wird man auch daran denken müssen, dass das Mucin oder mucinähnliche Körper chemotactisch wirksam sind. Für die meisten Formen der Eosinophilie scheint demnach in der That die directe Ursache in einem Gewebszerfall und seinen Producten zu liegen.

Andererseits ist es nicht zu bezweifeln, dass auch dem Organismus fremdartige Substanzen, die im Körper kreisen, positiv chemotactisch auf die eosinophilen Zellen wirken können*). Besonders erwähnenswert sind hier die oben citierten Erfahrungen über hochgradige Eosinophilie bei den verschiedenen Formen der Helminthiasis. Während man früher die Wirkung der Helminthen als rein locale auffasste, mehren sich immer mehr die Anzeichen, dass sie auch durch Production giftiger Stoffe wirken. So hat Linstow darauf hingewiesen, dass die allgemeinen typhösen Erscheinungen, ferner die fettige Degeneration von Leber und Niere, also von Organen, in die die Trichine gar nicht gelangt, die Annahme eines Giftstoffes notwendig macht. Ebenso finden wir bei mehreren Ankylostomumarten deutliche Anzeichen von der Production eines Giftes. Aus Husemann's Artikel über „tierische Gifte“ (Eulenburg's Realencyklopädie 1897) entnehmen wir, dass ähnlich dem Ankylostomum duodenale, welches beim Menschen die bekannte schwere Anaemie hervorruft, das Ankylostomum trigonocephalum beim Hunde und das Ankylostomum perniciosum beim Tiger analoge Allgemeinwirkungen ausübt.

Auch dem *Bothriocephalus latus* wird jetzt allgemein die Production eines bestimmten Giftes zugeschrieben; und selbst die gewöhnlichen Bandwürmer scheinen gar nicht so selten Schädigungen des Körpers hervorzurufen, die auf die Erzeugung eines Giftstoffes zu beziehen sind (Peiper).

Aus diesen Beobachtungen geht so viel hervor, dass die Bandwürmer nicht nur selbst resorbieren, sondern auch Substanzen abgeben können, die vom Darm des Wirtes resorbiert werden und Fernwirkungen auslösen können. Ein Ausdruck dieser Fernwirkungen ist, wie Leichtenstern hervorhebt, die Eosinophilie des Blutes. Dass diese die eosinophilen

*) An dieser Stelle verdient auch eine sehr interessante Beobachtung Goldmann's Erwähnung. Goldmann fand in Präparaten vom Pancreas des Proteus sanguineus, welches Parasiten beherbergte, dass die eosinophilen Zellen in der Umgebung des eingekapselten Parasiten stark vermehrt waren, während man in der weiteren Umgebung vergeblich nach ihnen suchte.

Zellen anlockende Substanz mit der anaemisierenden identisch ist, glauben wir auf Grund des vorliegenden Materials nicht annehmen zu dürfen; manche Beobachtungen, z. B. das Fehlen der Eosinophilie bei Bothriocephalus-Anaemie (Schauman), machen es wahrscheinlich, dass es sich hierbei um zwei verschiedene Functionen handelt. Auf jeden Fall ist aber der die Eosinophilie erzeugende Stoff weit verbreiteter als der den anaemischen Zustand verschuldende.

β) Die Leukaemie

(„gemischte Leucocytose").

Trotz des riesigen Umfanges, den seit den letzten Jahrzehnten die haematologischen Forschungen angenommen haben, von denen ein sehr erheblicher Teil mit dem Problem der Leukaemie sich beschäftigt, weist die Literatur, selbst über wichtige Grundbegriffe, vielfach Unklarheiten und Missverständnisse auf. Dies betrifft vor allem die bedeutsame Frage der Unterscheidung der verschiedenen Formen der Leukaemie.

Wenn man vom rein klinischen Standpunkt aus gewöhnlich eine lymphatische, eine lienale, eine lienomedulläre, beziehungsweise eine rein medulläre (myelogene) Form der Leukaemie unterscheidet, so sind hierfür rein äusserliche und grobe Merkmale massgebend, welchen die Haematologie nicht folgen kann.

Von Neumann ist zuerst für die lymphatische Leukaemie nachgewiesen worden, dass die lymphoide Wucherung sich nicht auf die Lymphdrüsen beschränkt, sondern auch in Milz und Knochenmark platzgreifen kann. Solche Wucherungsvorgänge können nun z. B. eine ganz erhebliche Vergrösserung der Milz bedingen, ohne dass jedoch der specifische Charakter des leukaemischen Processes oder der Blutbefund eine Änderung erfährt; wir haben es also trotz des Milztumors mit einer rein lymphatischen Leukaemie zu thun. In der gewöhnlichen klinischen Ausdrucksweise wird ein solcher Fall aber als lymphatisch-lienale Leukaemie bezeichnet. Am besten erhellt die Unzuverlässigkeit und Unrichtigkeit einer solchen Benennung aus einer anderen Form der leukaemischen Metastase. Auch die Leber kann bei lymphatischer Leukaemie durch Lymphombildung zu einem grossen Tumor anwachsen, und folgerichtig müsste man in einem solchen Fall von einer „lymphatisch-hepatischen Form" der Leukaemie sprechen. Dabei ist die letztere Bezeichnung noch nicht einmal so irreführend wie die einer lymphatisch-lienalen; denn aus jener wird niemand folgern, dass etwa Leberzellen in das Blut mit übertreten, während die zweite geradezu die Vorstellung aufdrängt, als ob specifische Milzzellen an der Blutveränderung sich beteiligen.

Auch die Annahme einer rein lienalen Form der Leukaemie ist durch die haematologischen Untersuchungen als durchaus nicht gerechtfertigt zu bezeichnen. Nach dem, was wir über die physiologische Beteiligung der Milz an der Blutbildung gesagt haben, erscheint schon a priori die Wahrscheinlichkeit einer ausschliesslich auf Erkrankung der Milz zu beziehenden specifischen Blutveränderung fast ausgeschlossen, und die Erfahrungen der Pathologie bestätigen diese Anschauung durchaus. Wenigstens ist es Ehrlich bei einer ausserordentlich grossen Zahl von Fällen kein einziges Mal gelungen, den klinischen Befund einer scheinbar rein lienalen Form durch die Controle des Blutes zu bestätigen*).

Ganz entsprechend liegen die Verhältnisse bei der myelogenen Leukaemie insofern, als hier in Milz, beziehungsweise Lymphdrüsen nach Art von Metastasen Herde von Myeloidgewebe sich einnisten. Da die Wucherung des Myeloidgewebes und nicht die begleitende Schwellung der Milz oder der Lymphdrüsen das Specifische des Processes ist, so muss man die Benennung „lienomedulläre oder medullär-lymphatische“ Leukaemie ebenfalls als unlogische und irreführende bezeichnen.

Wir unterscheiden demnach vom haematologischen Standpunkt nur zwei Formen der Leukaemie:

1. Leukaemische Processe unter Wucherung lymphoiden Gewebes:

„lymphatische Leukaemie“,

2. Leukaemische Processe unter Wucherung myeloïden Gewebes:

„myelogene Leukaemie“.

Den begleitenden klinischen Erscheinungen wird man durch einfache, nicht Missverständnisse herbeiführende Zusätze gerecht, z. B.: „lymphatische Leukaemie mit Milzschwellung oder mit Leberschwellung“, „myelogene Leukaemie mit Lymphdrüsenschwellung“ u. a. m.

Nach unseren bisherigen, allerdings noch wenig reichhaltigen Kenntnissen darf man annehmen, dass die lymphatische und die myelogene Leukaemie eine ganz verschiedene Ätiologie haben, insbesondere dürften hierfür die erst in letzter Zeit erhobenen Befunde Löwit's ausschlaggebend sein, der bei der myelogenen Leukaemie innerhalb der weissen

---

*) Als ein charakteristisches Beispiel sei hier ein Fall erwähnt, der vor einiger Zeit von Ehrlich beobachtet wurde. Eine Frau erlitt durch einen Sturz aus der Dachluke ein Trauma in der Milzgegend, das allmählich zu erheblicher Milzvergrösserung führte. Da klinisch keine anderen Krankheitssymptome auftraten, schlug der behandelnde Chirurg, in der Annahme einer rein lienalen Leukaemie, die Splenectomie vor. Die Untersuchung des Blutes ergab jedoch einen völlig der myelogenen Leukaemie entsprechenden Blutbefund und verhütete so den Eingriff.

Blutkörperchen plasmodienähnliche Gebilde nachgewiesen, bei lymphatischer Leukaemie sie jedoch vermisst hat.

Die Notwendigkeit einer Abzweigung der lymphatischen Leukaemie von der myelogenen ergiebt sich fernerhin aus der durchgreifenden Verschiedenheit ihres allgemeinen klinischen Bildes.

Die **lymphatische Leukaemie** zerfällt klinisch in zwei leicht von einander unterscheidbare Formen. Erstens die acute lymphatische Leukaemie, die durch den raschen Verlauf, durch einen geringen Milztumor, die Neigung zu Petechien und zu allgemeiner haemorrhagischer Diathese gekennzeichnet ist. Durch ihren foudroyanten Verlauf hat die Erkrankung allen Beobachtern den Eindruck einer acuten Infectionskrankheit gemacht.

Die zweite Form der lymphatischen Leukaemie zeichnet sich von der vorangehenden durch ihren chronischen, häufig sehr protrahierten Verlauf aus. Die Milz zeigt in der Regel durch sehr erhebliche Anschwellung ihre Beteiligung an der Krankheit an. Ob aber die chronische lymphatische Leukaemie eine einheitliche Krankheitsform bedeutet oder ätiologisch in Unterabteilungen getrennt werden muss, darüber liegen hinreichende Untersuchungen bisher nicht vor. Haematologisch sind alle lymphatischen Leukaemieen durch ein hochgradiges Überwiegen der Lymphzellen, und zwar besonders der grösseren Zellform, gekennzeichnet. Es muss hier ausdrücklich betont werden, dass der Reichthum des Blutes an grossen Lymphzellen durchaus nicht etwa für die acute Art der lymphatischen Leukaemie charakteristisch ist, denn auch chronische, sehr langsam verlaufende Fälle bieten denselben Befund. So haben z. B. in einem derartigen in der Gerhardt'schen Klinik beobachteten Fall sämtliche Untersucher (Grawitz, v. Noorden, Ehrlich) die grossen Zellen während des ganzen Verlaufes gesehen. — Entsprechend unseren an anderer Stelle (siehe S. 70) gemachten Ausführungen nehmen wir für die Art der Entstehung der lymphatischen Leukaemie an, dass die Vermehrung der Lymphzellen durch eine passive Einschwemmung in das Blut und nicht durch eine active, chemischen Reizen folgende Emigration bedingt ist.

Ein nach jeder Richtung abweichendes Bild bietet die **myelogene Leukaemie.** In früheren Jahren hat die Unterscheidung der myelogenen Leukaemie und der einfachen Leucocytose grosse Schwierigkeiten bereitet; man sah sogar in diesen beiden Erscheinungen nur graduelle Verschiedenheiten desselben pathologischen Vorganges und nahm an, dass, wenn das Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen eine bestimmte Zahlengrenze (1 : 50) überschritt, die Leucocytose aufhöre und die Leukaemie beginne. Erst mit Hülfe der farbenanalytischen Methoden

gelang es, den fundamentalen Unterschied beider Zustände aufzudecken. Die Leucocytose ist nunmehr lediglich als eine Vermehrung der normalen polynucleären neutrophilen Leucocyten erkannt, während die myelogene Leukaemie Elemente im Blut führt, welche ihm normalerweise fremd sind. Diese eingeschobenen Zellformen sind so charakteristisch, dass sie die Diagnose einer Leukaemie auch in den sehr seltenen Fällen ermöglichen, in denen die Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen nicht erheblich vermehrt ist. Das beste uns bekannte Beispiel hierfür bietet ein ausgesprochener Fall myelogener Leukaemie, den Professor v. Noorden beobachtet hat, bei welchem das Verhältnis der weissen zu den roten nur 1 : 200 betrug.

Wenn bezüglich des von Ehrlich scharf charakterisierten Blutbildes der myelogenen Leukaemie immer noch Missverständnisse und Unklarheiten in der Literatur angetroffen werden, so müssen wir die Ursache hiervon in einigen verhängnisvollen Beobachtungsfehlern sehen. So ist es z. B. vorgekommen, dass ungeübte Beobachter Fälle von lymphatischer Leukaemie als myelogene angesehen und bearbeitet haben. Die auf diese Weise gefundenen scheinbaren Abweichungen werden als besonders merkwürdig von einem Buch in das andere übernommen. Ferner wurden vielfach durch mangelhafte Beherrschung der Färbetechnik die charakteristischen und für die Diagnose entscheidenden Elemente (z. B. die neutrophilen Myelocyten) verkannt. Eine weitere ergiebige Quelle von Missverständnissen liegt darin, dass das typische leukaemische Blutbild unter dem Einflusse complicierender Erkrankungen sich wesentlich verändern kann; so ist namentlich das Einbrechen gewöhnlicher Leucocytosen, welche durch Secundärinfectionen herbeigeführt werden, im stande, den specifischen Charakter des Blutbildes mehr oder weniger zu verwischen. Solche Zustände müssen natürlich für sich gesondert betrachtet werden und dürfen nicht dazu dienen, die allgemeine Charakteristik des Krankheitsbildes umzustossen. Es wird doch auch niemand den diagnostischen Wert der Glycosurie für den Diabetes deshalb leugnen wollen, weil z. B. bei Inanitionszuständen der Zucker eines Diabetikers vollkommen verschwinden kann, obwohl die Zuckerkrankheit selbst fortbesteht; ebensowenig kann man den symptomatischen Wert des Milztumors beim Typhus abdominalis zu unterschätzen geneigt sein, weil die Milzschwellung gelegentlich, etwa unter dem Einflusse einer Darmblutung, rückgängig werden kann.

Aus diesen Auseinandersetzungen ergiebt sich die Notwendigkeit, die Beschreibung des leukaemischen Blutes aus reinen, nicht complicierten Fällen abzuleiten und mit Hülfe bewährter Methoden aufzustellen. Auf diesem Wege gelingt es aber, einen so charakteristischen Befund zu erhalten, dass die Diagnose einer Leukaemie mit absoluter Sicherheit aus dem Blutpräparat allein gestellt werden kann. Es ist nötig, diese hundertfältig gemachte Erfahrung hier mit besonderer Schärfe hervorzuheben,

weil einige neuere Autoren der Blutuntersuchung auch jetzt noch nicht die volle Bedeutung für die Diagnose zuerkennen wollen. So sagt v. Limbeck noch in der neuesten Auflage seiner klinischen Pathologie des Blutes, „dass ein unbedingt gültiger diagnostischer Behelf für die lienomedulläre Leukaemie in der Blutveränderung nicht gelegen sein dürfte, und dass man die Diagnose auf Leukaemie überhaupt nicht auf den Befund, respective die Deutung einer oder mehrerer Zellen stützen darf. Man wird vielmehr stets nicht nur das Gesamtbild des Falles, sondern auch des Blutbefundes zu berücksichtigen haben“. Gegen diese Ausführungen ist vor allem einzuwenden, dass bisher wohl noch nie ein ernsthafter Haematologe, lediglich „auf den Befund einer oder mehrerer Zellen gestützt“, eine leukaemische Erkrankung diagnosticiert haben wird. Speciell in Ehrlich's und seiner Schüler Arbeiten ist wenigstens stets darauf hingewiesen worden, dass der Charakter eines leukaemischen Blutbefundes erst durch den Zusammentritt einer grösseren Zahl von Einzelsymptomen bestimmt wird, von denen jedes einzelne unentbehrlich zur Diagnose ist, und die in ihrer Gesamtheit absolut beweiskräftig sind. Unter dieser Voraussetzung ist es unbestreitbar, dass die mikroskopische Blutuntersuchung am gefärbten Trockenpräparat allein, ohne Zuhilfenahme irgend welcher anderen klinischen Methode, im stande ist, zu entscheiden, ob bei einem Patienten eine Leukaemie vorhanden ist, und ob dieselbe der lymphatischen oder der myelogenen Form angehört.

Das mikroskopische Bild der myelogenen Leukaemie ist, abgesehen von der fast immer hochgradigen Vermehrung der weissen Blutkörperchen, durch einen bunten, höchst wechselvollen Charakter bestimmt. Dieser kommt durch das Ineinandergreifen mehrerer Anomalieen zu Stande, welche darin bestehen:

A. dass ausser den polynucleären Zellen auch ihre Vorstufen, die mononucleären gekörnten Leucocyten, im Blut kreisen;

B. dass bei der Vermehrung der weissen Blutkörperchen alle drei Typen der granulierten Zellen, die neutrophilen, eosinophilen und Mastzellen, beteiligt sind;

C. dass atypische Zellformen auftreten, z. B. Zwergformen verschiedener Arten der weissen Blutkörperchen, ferner mitotische Figuren;

D. dass das Blut stets kernhaltige rote Blutkörperchen, oft in grosser Anzahl, enthält.

1. Wir beginnen mit der Besprechung der mononucleären neutrophilen Zellen, Ehrlich's „Myelocyten“. Dieselben sind in dem Blute der medullären Leukaemie so massenhaft vorhanden, dass sie dem ganzen Bilde einen vorwiegend mononucleären Charakter aufprägen.

Normalerweise kommen die Myelocyten, wie wir schon wiederholt hervorgehoben haben, nur im Knochenmark, nicht im strömenden Blute vor. Ihre hervorragende Bedeutung für die Diagnose der medullären Leukaemie, bei welcher sie von den besten Untersuchern regelmässig gefunden wurden, wird durch ihr vorübergehendes Auftreten bei einigen anderen Zuständen (siehe S. 51 u. 52) in keiner Weise verkleinert. Wenn sie z. B. nach Türk's Untersuchungen gelegentlich in der kritischen Periode einer Pneumonie als Teilerscheinung einer allgemeinen Leucocytose gefunden werden, so liegt die Gefahr einer Verwechslung mit leukaemischen Blutveränderungen durchaus nicht vor. Davor bewahrt 1. die viel geringere Vermehrung der weissen Zellen überhaupt; 2. die Verminderung der eosinophilen und Mastzellen; 3. der Umstand, dass die Myelocyten des leukaemischen Blutes fast stets erheblich grösser sind; 4. der überwiegend polynucleäre Charakter der Leucocytose, der durch den geringen Procentgehalt der Myelocyten (höchstens 12%) nicht verwischt wird; 5. die unvergleichlich geringere absolute Zahl der Myelocyten. Berechnet man z. B. in einem der ausgeprägtesten Fälle Türk's, bei welchem die Procentzahl der Myelocyten 11·9 betrug, ihre absolute Zahl, so erhält man höchstens 1000 Myelocyten im mm^3. Das ist eine Zahl, die in gar keinem Vergleich zu den bei Leukaemie vorkommenden steht, da hier, in keineswegs extremen Fällen, 50.000—100.000 Myelocyten im mm^3 und darüber vorhanden sind.

2. Die mononucleären eosinophilen Zellen. Schon vor der Einführung der Färbetechnik hatte Mosler grosse, grobgranulierte Zellen, „Markzellen“, als charakteristisch für myelogene Leukaemie bezeichnet. Dieselben sind zum grössten Teil als identisch mit den mononucleären eosinophilen Zellen anzusehen, auf welche als eine Besonderheit Müller und Rieder aufmerksam gemacht haben, und die sie als die eosinophilen Analoga der vorhergehenden Gruppe treffend bezeichnen. Sie repräsentieren sich als grosse, ziemlich plumpe Elemente mit ovalem, relativ schwach färbbarem Kern. Wenn sie auch unleugbar ein wertvolles Merkmal der leukaemischen Erkrankung sind, so stehen sie an Bedeutung hinter den einkernigen neutrophilen Zellen weit zurück, wie schon aus der numerischen Überlegenheit der letzteren hervorgeht. In der Anwesenheit der „eosinophilen Myelocyten“ einen absoluten Beweis für das Bestehen einer Leukaemie sehen zu wollen, ist nicht zulässig, da sie, in geringer Menge, zuweilen auch bei anderen Erkrankungen, vorkommen.

3. Die absolute Vermehrung der eosinophilen Zellen. Von Ehrlich ist in seiner ersten Arbeit über Leukaemie angegeben worden, dass die absolute Zahl der polynucleären Eosinophilen bei der myelogenen Leukaemie stets sehr vermehrt sei. Diese Angabe Ehrlich's ist

nicht ohne lebhaften Widerspruch geblieben, so dass v. Limbeck in seinem Lehrbuch sogar von einer „angeblichen“ Vermehrung der eosinophilen Zellen spricht. Namentlich die bekannte Arbeit von Müller und Rieder hat diese Opposition veranlasst und Zweifel an der diagnostischen Bedeutung der eosinophilen Zellen geweckt. Aber diese Autoren basieren ihren Widerspruch auf falschen Voraussetzungen.

Denn Ehrlich hat nicht von einer Steigerung des Procentgehaltes der eosinophilen Zellen, sondern nur von einer Erhöhung ihrer absoluten Zahl gesprochen. Wenn auch bei einem Fall von Leukaemie sich nur normale Procentzahlen der Eosinophilen finden, so bedeutet das dennoch stets eine hochgradige absolute Vermehrung, und Müller und Rieder selbst hätten Ehrlich's Angaben vollauf bestätigt gefunden, wenn sie nur in einigen ihrer Fälle die absoluten Zahlen berechnet hätten. Greifen wir von den sieben Fällen der in Rede stehenden Arbeit diejenigen heraus, bei denen es aus den gegebenen Daten noch nachträglich möglich ist, die absolute Zahl der eosinophilen Zellen zu gewinnen:

Fall 29 . . . . 3·5% eos. 14.000 im *mm*³
„ 30 . . . . 3·9% „ 8.000 „ „
„ 31 . . . . 3·4% „ 11.000 „ „

Es steht also dem von Zappert als hochnormal angegebenen Wert der Eosinophilen von 250 in diesen Fällen eine Durchschnittszahl von 11.000, das ist nahezu das 50fache, gegenüber. So sind die Befunde von Müller und Rieder selbst geeignet, die Angaben Ehrlich's vollauf zu bestätigen.

Naturgemäss steht die absolute Zahl der eosinophilen Zellen in gewisser Abhängigkeit von dem relativen Verhältnis der weissen und roten Blutkörperchen und wird um so grössere Werte erwarten lassen, je mehr die Leucocytenzahl im allgemeinen wächst. Zappert fand z. B. in seinen Fällen folgende Zahlen:

Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen	Absolute Zahl der Eosinophilen
1 : 24	3.000—4560
1 : 18	3.300
1 : 15	7.000
1 : 13	8.700
1 : 11	6.000
1 : 7·6	8.300
1 : 7·0	7.600
1 : 7·0	29.000
1 : 5·0	14.000
1 : 3·8	34.000

Abgesehen von dem ungefähren Parallelismus beider Zahlenreihen, lehrt diese Übersicht, dass selbst der Minimalwert — 3000 Eosinophile bei einem Verhältnis der weissen zu den roten von 1 : 24 — noch immer das 15fache des normalen beträgt. Die von Zappert gefundene Maximalzahl von 30.000 ist dabei durchaus noch nicht zu den extremen zu rechnen. Die Fälle von Leukaemie sind vielmehr gar nicht so selten, in denen wir 100.000 Eosinophile im mm^3 und mehr finden.

Wenn man diese Zahlenreihen überschaut, muss man zugeben, dass die absolute Vermehrung der eosinophilen Zellen bei medullärer Leukaemie keine „angebliche“ (v. Limbeck), sondern im Gegenteil eine höchst reelle und erhebliche ist.

Wenn nun auch bei Complicationen der Leukaemie z. B. in septischen Zuständen die absolute und relative Zahl der eosinophilen Zellen erheblich absinken kann, so bedeutet dies durchaus keine Abweichung von dem Gesetz, dass die eosinophilen Zellen bei der myelogenen Leukaemie vermehrt sind. Man muss hier eben den selbstverständlichen Grundsatz beobachten, dass man nur analoge Zustände einander zum Vergleich gegenüberstellen darf. Das Vergleichsobject zu dem an schwerer Sepsis erkrankten Leukaemiker bietet nicht das Blut des Gesunden und die physiologischen Zahlenverhältnisse, sondern das Blut eines an entsprechend schwerer Sepsis Erkrankten. Wir wissen nun, dass bei Sepsis die Zahl der Eosinophilen ausserordentlich vermindert ist, so dass z. B. Zappert bei fünf derartigen Fällen überhaupt gar keine Eosinophilen im Blute nachweisen konnte. Dem gegenüber steht ein von Müller und Rieder beschriebener Fall von myelogener Leukaemie, der durch einen schweren, zum Tode führenden Eiterungsprocess compliciert wurde. In Folge der durch die septische Infection bedingten, acut einsetzenden neutrophilen Leucocytose sank die Zahl der Eosinophilen rapid von 3·5% auf 0·43% (4 Stunden ante mortem). Die absolute Zahl der eosinophilen Zellen betrug aber in diesem terminalen Stadium immer noch 1400—1500 im mm^3, war also im Vergleich zur einfachen reinen Sepsis unvergleichlich gesteigert. Die Autoren durften daher nicht, auf solche Fälle gestützt, die diagnostische Bedeutung der eosinophilen Zellen für die Leukaemie bestreiten; sie hätten im Gegenteil in ihnen eine schlagende Bestätigung für die Constanz der absoluten Vermehrung der Eosinophilen im leukaemischen Blut erkennen müssen.

Als Ehrlich den Satz von der diagnostischen Bedeutung der Eosinophilen bei der Leukaemie aufstellte, war die einfache eosinophile Leucocytose (siehe S. 101), die erst später durch die Untersuchung beim Asthma u. a. gefunden wurde, noch nicht bekannt. Aber auch diese vermag die Gültigkeit jenes Gesetzes nicht umzustossen. Denn eine Verwechslung der von Eosinophilie begleiteten Zustände mit Leukaemie ist gänzlich ausge-

schlossen, da sie, wie aus dem vorhergehenden Abschnitt erhellt, vom klinischen Standpunkte hierzu nicht die geringste Möglichkeit bieten; abgesehen hiervon gewährt auch das Blutbild reiche differentialdiagnostische Momente: 1. Die Gesamtvermehrung der weissen Zellen erreicht hierbei nur sehr selten Grade, die an Leukaemie erinnern können. 2. Die eosinophilen Leucocytosen sind ausschliesslich polynucleär. 3. Mastzellen und neutrophile Myelocyten fehlen fast völlig.

Für die diagnostische Verwertbarkeit der absoluten Vermehrung der eosinophilen Zellen sprechen ferner Fälle, in denen, bei einem sehr an Leukaemie erinnernden Blutbefund, das Fehlen der eosinophilen Zellen differentialdiagnostisch die Diagnose einer Leukaemie ausschliesst. So fanden sich in dem von Epstein beschriebenen Fall von Knochenmarkcarcinose, bei anaemischer Beschaffenheit des Blutes, die ja bei Leukaemie fast stets vorhanden ist, eine erhebliche, an Leukaemie erinnernde Vermehrung der weissen Blutkörperchen, zahlreiche neutrophile Myelocyten und kernhaltige rote Blutkörperchen. Jeder, der wie Müller und Rieder die Zahl der Eosinophilen bei der Diagnose in Betracht zu ziehen nicht für nötig hält, hätte in diesem Fall eine myelogene Leukaemie diagnosticieren müssen. Nach dem Ehrlich'schen Schema war diese aber, der Wirklichkeit entsprechend, durch die vollkommene Abwesenheit der eosinophilen Zellen ausgeschlossen.

Nach all' diesen Beobachtungen wird man daher gut thun, ganz im Sinne Ehrlich's für die Diagnose der Leukaemie eine absolute Vermehrung der eosinophilen Zellen als ein unentbehrliches Symptom anzusehen.

4. Die absolute Vermehrung der Mastzellen. Die Mastzellen sind bei der myelogenen Leukaemie stets vermehrt. Die Zählung dieser Gebilde im leukaemischen Blut ist sowohl mit Hülfe der Triacid- als der Eosin-Methylenblaufärbung möglich. Durch die erstere dargestellt, erscheinen sie, da ihre Granulation aus dem triaciden Gemisch keinen Farbstoff anzieht, als polynucleäre körnchenfreie Zellen und sind auch in der Dissertation von Uthemann als solche beschrieben und gezählt. Erst später hat Ehrlich diese Gebilde als Mastzellen recognosciert, eine Deutung, der sich von anderen Autoren C. S. Engel angeschlossen hat.

Die Vermehrung der Mastzellen ist in allen Fällen von myelogener Leukaemie eine absolute und ganz beträchtliche; gewöhnlich sind sie halb so oder ebenso zahlreich als die Eosinophilen, zuweilen übertreffen sie diese sogar an Zahl. Daraus ergiebt sich, dass die Mastzellen eine verhältnismässig stärkere Erhöhung ihrer Ziffer erfahren als die eosinophilen Zellen, denn sie betragen in der Norm ja nur etwa 0·28 %. Ihr diagnostischer Wert bei der myelogenen Leukaemie ist vielleicht noch höher anzuschlagen als der der eosinophilen Zellen, und zwar aus dem

Grunde, weil wir, im Gegensatz zu der eosinophilen Leucocytose, zur Zeit noch keinen anderen Zustand kennen, in welchem es zu einer hochgradigen Vermehrung der Mastzellen kommt.

5. Atypische Formen der weissen Blutkörperchen. Als solche sind: *a)* Zwergformen der polynucleären neutrophilen, beziehungsweise eosinophilen Elemente hervorzuheben, die zuerst von Spilling bei der Leukaemie beschrieben worden sind. Sie stellen in der Regel lediglich normale polynucleäre Zellen in verkleinertem Massstabe dar. *b)* Zwergformen der mononucleären neutrophilen und eosinophilen Leucocyten, die den an anderer Stelle (siehe S. 52) beschriebenen Pseudolymphocyten entsprechen. — Die Bedeutung der Zwergformen für die Leukaemie ist noch nicht genügend aufgeklärt, und es ist schwer zu entscheiden, ob sie von vorneherein als so kleine Gebilde in die Blutbahn gelangen, oder ob sie erst hier durch Teilung und Abschnürung so sehr an Grösse einbüssen. *c)* Zellen mit Mitosen. Man hatte früher auf den Nachweis von Mitosen im leukaemischen Blut einen besonderen Wert gelegt, denn man glaubte, auf Grund solcher Befunde annehmen zu können, dass die Vermehrung der weissen Blutkörperchen durch Teilungsvorgänge im strömenden Blut selbst zustande käme, eine Annahme, welche insbesondere von Löwit vertreten worden ist. Eine ganze Reihe von Autoren (H. F. Müller, Wertheim, Rieder) haben Mitosen namentlich der Myelocyten bei Leukaemie im strömenden Blut nachgewiesen. Irgendwelche diagnostische Bedeutung ist aber den Mitosen keinesfalls zuzusprechen. Erstens treten sie scharf genug nur unter Anwendung besonderer Methoden hervor, und zweitens sind sie immer nur in äusserst geringer Zahl vorhanden. So sagt Müller, dass er für gewöhnlich viele tausende weisser Blutkörperchen durchsuchen musste, ehe er eine Mitose traf; nur einen Fall habe er gefunden, in dem die Kerntheilungsfiguren etwas reichlicher waren, d. h. immer noch eine Mitose auf mehrere hundert Leucocyten.

Diese im wesentlichen negativ zu nennenden Befunde lehren, dass die Mitosen für die Vermehrung der Zellen im Blut selbst eine völlig zu vernachlässigende Rolle spielen. Für die Diagnose der Leukaemie haben sie gar keinen Wert.

6. Kernhaltige rote Blutkörperchen. Dieselben bilden einen constanten Bestandteil des leukaemischen Blutbildes. Ihre Zahl ist bei den verschiedenen Fällen äusserst wechselnd; in dem einen findet man sie höchst spärlich, in dem anderen enthält jedes Gesichtsfeld sehr viele von ihnen. Am häufigsten findet sich der normoblastische Typus, jedoch nicht selten neben diesem Megaloblasten und Übergänge zwischen beiden Formen. Mitosen innerhalb der roten Blutscheiben sind von verschiedenen

Autoren beschrieben, besitzen aber gar keine theoretische oder klinische Bedeutung.

Das Auftreten der Erythroblasten bei der Leukaemie könnte entweder eine specifische Erscheinung, oder nur ein Ausdruck der die Leukaemie begleitenden Anaemie sein. Wir möchten uns in ersterem Sinne entscheiden, da ein so massenhaftes Vorkommen kernhaltiger roter Zellen bei anderen Anaemieen gleichen Grades fast niemals beobachtet wird.

Soviel über die einzelnen Charaktere des leukaemischen Blutes, auf denen sich die Diagnose der Krankheit aufbaut. Es muss noch hinzugefügt werden, dass, wenn auch jeder einzelne der geschilderten Factoren in jedem Fall von medullärer Leukaemie zu constatieren ist, doch die Art ihres Auftretens, ihr numerisches Verhalten zu einander und zum Gesamtblut ein äusserst wechselndes ist. Abgesehen von dem Grad der Leucocytenvermehrung, gleicht auch bezüglich der anderen Anomalieen kein Fall einem anderen: das Blutbild trägt in einem Fall einen grosskernig-mononucleären-neutrophilen Charakter; in dem anderen Falle steht die Vermehrung der eosinophilen Zellen im Vordergrund; in einem dritten überwiegen die kernhaltigen roten Blutkörperchen; in einem vierten Fall sehen wir eine Überschwemmung des Blutes mit Mastzellen. Es ergiebt sich hieraus eine solche Fülle von Combinationen, dass jeder einzelne Fall ein ganz individuelles Gepräge besitzt*).

Besonders wichtig ist es, die Veränderungen zu studieren, welche das Blutbild der medullären Leukaemie durch gewisse intercurrente Krankheiten erfährt. Aus den eingehenden Untersuchungen, welche in jüngster Zeit besonders von A. Fränkel, Lichtheim u. A.**) diesem Gegenstand gewidmet worden sind, geht hervor, dass unter dem Einfluss fieberhafter Erkrankungen die Gesamtzahl der Leucocyten eine ausserordentliche Abnahme erfahren kann. Dabei ändert sich der Charakter des Blutes in der Weise, dass die myelaemische Beschaffenheit in allen ihren einzelnen Erscheinungen immer mehr in den Hintergrund tritt und dafür die polynucleären neutrophilen Elemente stark überwiegen. Diese können Procentsätze erreichen, wie sie auch sonst bei gewöhnlichen Leucocytosen häufig vorkommen, bis 90 % und darüber. Ein näheres Eingehen auf diese bemerkenswerten Fälle, auf ihre theoretische Bedeutung und ihren klinischen Verlauf behalten wir uns für das specielle Capitel der Leukaemie vor.

*) Dadurch ist es Ehrlich einmal möglich gewesen, aus den Blutpräparaten von etwa zehn verschiedenen Leukaemiefällen, deren Etiquettierung verloren gegangen war, durch Bilancierung der verschiedenen Zellformen, die zu jedem Einzelfall gehörigen Präparate wieder zu recognoscieren.

**) Literatur bei A. Fränkel.

Hier wollen wir nur noch einige höchst seltene Fälle besprechen, welche ebenfalls durch Umänderungen des leukaemischen Blutes besondere Beachtung beanspruchen und gelegentlich wohl der Diagnose kaum zu überwindende Schwierigkeiten entgegenstellen können. In der Literatur finden wir nur einen einzigen derartigen Befund erwähnt. Zappert berichtet von einer Patientin, welche im Februar 1892 das typische Bild der myelogenen Leukaemie dargeboten hatte; unter anderem waren das Verhältnis der weissen zu den roten wie 1 : 4·92 gefunden und 1400 eosinophile Zellen im *mm*³ (3·4 %) gezählt worden. Ende September desselben Jahres wurde die Patientin in elendem Zustand in das Krankenhaus gebracht, wo sie bald unter fortschreitender Entkräftung starb. Die Zählungen ergaben in dieser Beobachtungsperiode ein Verhältnis von den weissen zu den roten Zellen von 1 : 1·5, einen Procentsatz der Eosinophilen von 0·43; die Mehrzahl der mononucleären, welche im ganzen etwa 70 % der Leucocyten betrugen, war völlig frei von neutrophiler Granulation. Dass diese Zellen jedoch in ihrem ganzen Habitus nicht etwa den Lymphocyten geglichen haben, betont Zappert ausdrücklich. Bei der Autopsie fand Zappert das Knochenmark in grosser Menge von nicht gekörnten, mononucleären Zellen durchsetzt, während die eosinophilen Zellen bedeutend spärlicher waren, als man sie sonst im leukaemischen Knochenmark findet. — Einen zweiten Fall dieser Art hat, unter Ehrlich's Leitung, Dr. Blachstein untersucht. Der betreffende Patient war ebenfalls schon lange vorher wegen einer myelogenen Leukaemie Gegenstand genauer klinischer Untersuchungen gewesen. Bei seinem letzten Krankenhausaufenthalt konnte die Blutuntersuchung erst einen Tag vor dem Exitus letalis, welcher unmittelbar die Folge einer septischen Complication war, vorgenommen werden. Es fanden sich nun bei einer stark leukaemischen Beschaffenheit des Blutes 62 % polynucleäre Zellen, 17·5 % mononucleäre körnchenfreie, etwa von der Grösse der gewöhnlichen Myelocyten, 0·75 % eosinophile Zellen, kernhaltige rote Blutkörperchen in mässiger Menge. Das Vorwiegen der polynucleären und die geringe Zahl der eosinophilen Zellen erklärt sich wohl ungezwungen aus der septischen Infection; dagegen ist die Abwesenheit der Granula in den mononucleären Zellen höchst auffällig.

Diese beiden Beobachtungen können wohl nur so gedeutet werden, dass in gewissen terminalen Stadien die Fähigkeit des Organismus, neutrophile Substanzen zu bilden, erlischt. Analoge Zustände kommen auch bei nichtleukaemischen Erkrankungen vor; z. B. ist ein einschlägiger Fall einer posthaemorrhagischen Anaemie von Ehrlich beschrieben worden. In jedem Fall ist es von grosser Wichtigkeit, die Aufmerksamkeit auf diese seltenen und bisher so gut wie gar nicht beachteten Fälle zu lenken, da deren Unkenntnis leicht zu groben Irrtümern über die Art und die

Herkunft der mononucleären Zellen und zu der Aufstellung einer lienalen Form der Leukaemie Veranlassung geben könnte.

Zum Schluss müssen wir die wichtige Frage ventilieren, in welcher Weise wir uns **das Entstehen der myelaemischen Blutbeschaffenheit** zu erklären haben. Nach unseren Auseinandersetzungen kommen hier zwei Möglichkeiten in Betracht. Einmal könnte es sich um eine passive Einschwemmung der Knochenmarkelemente handeln, oder es könnte eine active Einwanderung aus dem Knochenmark in den Kreislauf stattgefunden haben. Völlig spruchreif ist diese wichtige und schwierige Frage keinesfalls. Der schwerstwiegende Einwand, welcher gegen eine active Emigration der Knochenmarkzellen zu erheben ist, wird von dem Verhalten der weissen Blutkörperchen auf dem erwärmten Objectträger abgeleitet. Diese Untersuchungen sind von einer Reihe namhafter Autoren angestellt worden, von denen wir hier nur Biesiadecki, Neumann, Hayem, Löwit, Mayet, Gilbert und insbesondere H. F. Müller, auf dessen diesbezügliche Zusammenfassung wir hinweisen, nennen wollen. Was das Verhalten der hier in Betracht kommenden Zellformen anbetrifft, so haben sämtliche Autoren in voller Übereinstimmung angegeben, dass die Lymphocyten unter keinen Umständen auch nur die geringste Eigenbewegung zeigen, während die polynucleären neutrophilen Zellen stets eine starke Contractilität aufweisen. Gerade bezüglich der für das leukaemische Blut am meisten charakteristischen Gebilde, der Myelocyten, finden sich in der Literatur einander zum Teil widersprechende Angaben. Ein Teil der Autoren leugnet jede Eigenbewegung dieser Zellen, die Mehrzahl berichtet jedoch über Beobachtungen, aus denen hervorgeht, dass den Myelocyten eine gewisse selbständige Bewegungsfähigkeit nicht abzusprechen ist; und man wird zugeben, dass in derartigen Fragen negative Resultate durch positive Angaben hinfällig werden. So beschreibt in einer jüngst erschienenen, sehr sorgfältigen, aus dem Collège de France hervorgegangenen Arbeit Jolly ähnliche Beobachtungen wie folgt: „C'étaient des changements de forme sur place, lents et peu considérables, formations de bosselures à grands rayons, passage d'une forme arrondie à une forme ovalaire ou bilobée, etc. Ces mouvements étaient visibles dans les observations I et IV et appartenaient surtout à des globules de grande taille.“ Es ist natürlich gar nicht möglich, zu entscheiden, ob diese geringfügige Beweglichkeit zu einer selbständigen Locomotion ausreicht. Aber man kann die Annahme einer solchen nicht kurz von der Hand weisen. Dieselbe findet sogar eine Stütze an einer weiteren Beobachtung Jolly's, die die mononucleären eosinophilen Markzellen betrifft. Für diese Gebilde galt es bisher allgemein als feststehend, dass sie der selbständigen Beweglichkeit

völlig entbehren. In einem Fall von typischer Leukaemie hat aber Jolly jüngst ein Präparat untersuchen können, in welchem fast alle eosinophilen Zellen active Beweglichkeit zeigten. Er sagt: „Ces globules granuleux actifs présentaient des mouvements de progression et des changements de forme caractéristiques et rapides; cependant je n'ai pas vu ces globules présenter de pseudopodes effilés; de plus, leurs contours restaient presque toujours assez nettement arrêtés. Ces particularités correspondent exactement à la description, qu'a donnée depuis longtemps Max Schultze des mouvements des cellules granuleuses du sang normal.“ Die Untersuchung des Trockenpräparates von demselben Fall zeigte, wie Jolly ausdrücklich hervorhebt, dass das Blut, wie immer bei leukaemischer Beschaffenheit, sowohl polynucleäre als mononucleäre eosinophile Zellen enthielt. Es ist also von Jolly, im Gegensatze zu allen früheren Beobachtungen, eine lebhafte active Eigenbewegung der mononucleären eosinophilen Zellen nachgewiesen. Dass die amöboide Beweglichkeit der mononucleären Zellen nur so selten gesehen wird, beruht offenbar nicht auf dem Mangel der Function an sich, sondern auf einem Mangel der Untersuchungsmethoden, die ja, wie leicht ersichtlich, eine ziemlich rohe ist und den zarten biologischen Vorgängen durchaus nicht gerecht werden kann. Welche Tücken diese Methoden selbst bei Zellen von unbestrittener Beweglichkeit an den Tag legen können, lehren zahlreiche Beispiele aus der Literatur. So vermisste Rieder in einem Fall von malignem Lymphom bei der Mehrzahl der polynucleären neutrophilen Leucocyten jede Contractilität, während nach allen Erfahrungen ihnen diese Eigenschaft ausnahmslos zukommt.

Wir glauben daher zu dem Schluss kommen zu müssen, dass die geringe Beweglichkeit der mononucleären Zellen, und zwar sowohl der eosinophilen wie neutrophilen Art, nur eine scheinbare und durch die groben Untersuchungsmethoden vorgetäuscht ist; re vera stellen sie wohl Elemente von einer für die Emigration ausreichenden Beweglichkeit dar.

Ein weiterer, aber viel weniger wichtiger Einwand gegen die Auffassung der myelogenen Leukaemie als einer activen Leucocytose ist der, dass der künstlich erzeugte Eiter bei Leukaemikern fast immer die histologische Beschaffenheit des gewöhnlichen Eiters hat. Nach unseren früheren ausführlichen Auseinandersetzungen haben wir aber eine myelämische Beschaffenheit des Eiters nur dann zu erwarten, wenn an dem Ort der Entzündung die specifische Noxe der Leukaemie in concentrierter Form vorhanden ist. Ähnlich sahen wir ja bei dem Pemphigus Neusser's eosinophile Eiterung nur in den idiopathischen Pemphigusblasen auftreten, nicht aber in den künstlich erzeugten Eiterherden. Von den Myelocyten wissen wir, dass sie von den chemotactischen Reizen der gewöhnlichen infectiösen Agentien keineswegs in positivem Sinne beeinflusst werden;

im Gegenteil geht aus den oben erwähnten Beobachtungen über die Umwandlung des leukaemischen Blutbildes unter dem Einfluss von Infectionskrankheiten deutlich hervor, dass die gewöhnlichen Bakteriengifte sowohl auf die eosinophilen, als die neutrophilen mononucleären Zellen im negativ chemotactischen Sinne wirken. Bei dieser Sachlage muss man sogar a priori erwarten, dass die künstlich erregte Eiterung bei Leukaemikern nicht eine myelämische, sondern polynucleäre neutrophile Beschaffenheit habe.

Es wird Aufgabe weiterer Forschungen sein, spontane Entzündungsproducte, z. B. pleuritische Exsudate, bei Leukaemikern genau zu untersuchen, um endgiltig darüber Aufschluss zu erhalten, ob nicht unter besonderen Krankheitsverhältnissen sämtliche für die Leukaemie charakteristischen Leucocyten aus dem Blut auswandern können. So hat Ehrlich in einem Fall von Pleuritis eines Leukaemikers aus den Präparaten den Eindruck gewonnen, als ob hier eine „myeloide“ Auswanderung, die alle im Blut vorhandenen Elemente in das Exsudat überführte, thatsächlich stattgefunden habe. Allerdings fehlt dieser Beobachtung die absolute Beweiskraft insofern, als es seinerzeit unterlassen worden ist, die Verhältniszahlen von roten und weissen Blutkörperchen im Exsudat genau zahlenmässig zu bestimmen. Aber nur an der Hand solcher Bestimmungen ist es möglich, die active Einwanderung der weissen Blutkörperchen in das Exsudat ausser Frage zu stellen und mit Sicherheit auszuschliessen, dass die weissen Blutkörperchen rein mechanisch, per rhexin, die Gefässbahnen verlassen haben.

Noch durch einen weiteren Gedankengang wird die Annahme der activen Entstehung der Myelaemie erheblich gestützt. Es sind doch bei der Leukaemie ausser den Myelocyten auch die polynucleären Leucocyten, deren active Einwanderung ausser Zweifel steht, enorm vermehrt. Wollte man dem gegenüber die mononucleären Zellen als eingeschwemmt ansehen, so würde man damit auf die Annahme einer einheitlichen Entstehungsweise des leukaemischen Blutbildes verzichten und zu einer höchst gekünstelten Deutung dieser Vorgänge gelangen.

Auch die morphologischen Veränderungen des leukaemischen Blutes unter dem Einfluss von Infectionskrankheiten lassen sich ungezwungen nur vom Standpunkte der Emigrationstheorie aus erklären. Denn wenn die weissen Blutkörperchen insgesamt aus dem Knochenmark mechanisch ausgepresst würden, so wäre es gar nicht zu verstehen, dass eine bacterielle Infection diesen Vorgang im Sinne einer polynucleären Leucocytose abändern sollte. Dagegen erklärt sich diese Umprägung leicht, wie wir oben ausführlicher auseinandergesetzt haben, durch die Annahme, dass die gewöhnlichen Bacteriengifte positiv chemotactisch nur auf die poly-

nucleären neutrophilen Zellen, auf die anderen Formen aber negativ chemotactisch wirken.

Wir kommen daher zum Schluss, die Entstehung des leukaemischen Blutbildes so zu erklären, dass unter dem Einfluss der specifischen leukaemischen Noxe nicht nur die fertigen polynucleären Elemente, sondern auch ihre mononucleären, eosinophilen wie neutrophilen Vorstufen in das Blut einwandern, dass also die myelogene Leukaemie mit grosser Wahrscheinlichkeit den activen Leucocytosen zuzurechnen ist.

V. Die Verminderung der weissen Blutkörperchen (Leukopenie).

Die Verminderung der weissen Blutkörperchen spielt — im Vergleiche zur Vermehrung derselben — nur eine sehr unbedeutende Rolle in der klinischen Beobachtung. Sie tritt nur bei wenigen Krankheitsgruppen auf und erreicht nur selten hohe Grade. Wohl die stärkste Herabsetzung der Zahl der farblosen Zellen hat Koblanck beschrieben, der in der Fürbringer'schen Abteilung systematisch Blutuntersuchungen machte und dadurch zur Kenntnis folgenden merkwürdigen Blutbefundes gelangte: Bei einem 25jährigen, kräftigen Manne, dessen innere Organe gesund befunden wurden, traten kurze epileptiforme Anfälle auf; in einem derselben erfolgte der Exitus letalis. Die Obduction ergab keinen Anhalt für die Todesursache. Im Verlaufe der dreitägigen Beobachtung waren zwei Blutuntersuchungen gemacht worden, von denen die eine in zehn Deckglastrockenpräparaten kein einziges weisses Blutkörperchen, die zweite in derselben Zahl von Präparaten nur ein Exemplar nachweisen konnte.

Wir haben diesen Fall hier erwähnt, weil er durch ein sonst nirgends beobachtetes Extrem der Leukopenie merkwürdig ist. Eine Erklärung desselben ist aber bei der völligen Unklarheit des gesamten Krankheitsbildes nicht möglich.

Im übrigen kennt man sehr gut die Verhältnisse, unter denen es zu einer beträchtlichen Verminderung der Leucocyten kommt, und zwar können wir hierbei zwei Hauptgruppen unterscheiden:

1. die Leukopenie durch Zerstörung eines Teiles der weissen Blutkörperchen (Löwit);

2. die Leukopenie durch mangelnden Zufluss weisser Blutkörperchen

a) bei Infectionskrankheiten durch negative Chemotaxis;

b) bei Anaemieen u. ä. durch mangelhafte Leistung des Knochenmarkes.

Auf die von Löwit im Experiment erzeugte Leukopenie sind wir in dem Capitel über die Leucocytose ausführlicher eingegangen und haben hier auseinandergesetzt, dass nach den jetzt vorherrschenden Ansichten es sich hier gar nicht um eine wirkliche Zerstörung der weissen Elemente handelt, sondern nur um eine andere Localisation innerhalb der Blutbahn.

Von den Infectionskrankheiten, bei denen eine Hypoleucocytose auftritt, ist in erster Reihe der Typhus abdominalis zu nennen, bei dem die Verringerung zumeist auf Kosten der polynucleären Zellen zu Stande kommt. Auch die uncomplicierten Masern verlaufen gewöhnlich mit einer ausgesprochenen Leukopenie, die besonders deutlich während der Eruption und auf der Höhe des Exanthems hervortritt. Diese Fälle infectiöser Leukopenie sind nicht sowohl durch eine Zerstörung weisser Blutkörperchen, als durch den verminderten Zustrom derselben zu erklären, der für die polynucleären Elemente wohl auf das Kreisen von negativ-chemotactisch wirkenden Substanzen zurückzuführen ist.

Eine andere Bedeutung hat die Leukopenie noch bei gewissen Fällen von schwerer Anaemie, in denen sie eine höchst ungünstige Prognose stellen lässt. Ehrlich hat (Charité-Annalen 1888) einen Fall von posthaemorrhagischer, letal endigender Anaemie beschrieben, in dem eine hochgradige Verringerung der Leucocyten bestand. Genauere Zählungen ergaben, dass die grösste Menge (80 %) der weissen Blutkörperchen Lymphocyten waren, während die polynucleären 14 % (statt normalerweise 70—72 %) betrugen. Die eosinophilen wurden völlig vermisst, desgleichen kernhaltige rote Blutkörperchen. Ehrlich erklärte diese Erscheinungen so, dass eine mangelhafte Leistung des Knochenmarkes vorläge, die in der ungenügenden Production von roten und weissen Blutkörperchen ihren Ausdruck fände. Als anatomisches Substrat dieser mangelhaften Leistung vermutete er, dass in diesem Falle das Fettmark der grossen Röhrenknochen sich nicht, wie es sonst bei schweren Anaemieen die Regel ist, in blutbildendes rotes Mark umgewandelt haben könnte. Die Autopsie bestätigte in zwei Fällen diese intra vitam gestellte Diagnose vollkommen.

Die Blutplättchen. — Die Haemokonien.

Zuerst hat Hayem, später Bizzozero als ein drittes geformtes Element des normalen Blutes die **Blutplättchen** beschrieben. Dieselben stellen rundliche oder länglichrunde, haemoglobinfreie Scheibchen dar. Ihre Gestalt ist unter mechanischen, thermischen und chemischen Einflüssen äusserst labil; ihre Grösse beträgt etwa 3 μ. Besonders cha-

rakteristisch ist ihre durch eine ausserordentliche Klebrigkeit bedingte Neigung, zu grösseren Häufchen, „Trauben", sich zusammenzuballen. Dieser Umstand erleichtert es zwar sehr, die Blutplättchen neben den anderen Formelementen herauszufinden, aber er erschwert ungemein exacte Bestimmungen und Zählungen. Insbesondere wird dadurch auch die Benützung der gewöhnlich zur Blutkörperchenzählung benützten Apparate illusorisch, da die Plättchen sehr schnell an den Wandungen derselben haften bleiben. Alle früheren Autoren (z. B. Bizzozero) hatten diesem Übelstand schon dadurch zu begegnen versucht, dass sie eine besondere Verdünnungsflüssigkeit für die Zählungen gebrauchten, welche das Zusammenballen der Plättchen verhinderte; aber schon im Capillarrohr des Mischapparates bleiben eine Menge der Elemente an den Glaswänden haften.

Brodie und Russell haben jüngst eine neue Mischung angegeben, in welcher die Plättchen durchaus isoliert bleiben und sich gleichzeitig anfärben. Sie lassen den Blutstropfen unmittelbar aus der Stichwunde in einen Tropfen der Lösung eintreten und bestimmen das relative Verhältnis der roten Blutkörperchen zu den Plättchen.*) Die Vorschrift für ihre Lösung lautet:

Dahlia-Glycerin,
2%ige Kochsalzlösung . . . āā.

Ein anderer, von den meisten der neueren Autoren beschrittener Weg ist die relative Zählung der Blutplättchen im gefärbten Trockenpräparat. Ehrlich fand, dass die Blutplättchen in den nach der Jodeosinmethode (siehe S. 30) behandelten Präparaten, entsprechend ihrem hohen Alkaligehalt, durch ihre intensive Rotfärbung hervorgehoben werden und so leicht bestimmbar sind. Viel umständlicher und keineswegs brauchbarer ist Rabl's neue Methode, welche sich an eine von M. Heidenhain zur Darstellung der Centrosomen angegebene Färbung mit Eisenhaematoxylin anlehnt. Bequemer ist ein von Dr. Rosin angegebenes, bisher nicht veröffentlichtes Verfahren, welches darin besteht, dass die Trockenpräparate in Überosmiumsäuredämpfen 20 Minuten lang fixiert und in concentrierter wässeriger Methylenblaulösung gefärbt werden.

Was die Bedeutung der Blutplättchen anbetrifft, so nehmen die meisten Autoren, von denen vor allen Hayem, Bizzozero, Laker zu nennen sind, mit Recht an, dass sie im lebenden Blut präformiert

*) Die von Brodie und Russell mit Hülfe dieser Methode gefundenen physiologischen Zahlen übertreffen die der früheren Autoren zum Teil erheblich. Sie fanden ein Verhältniss der Plättchen zu den Erythrocyten von 1 : 85 oder eine absolute Zahl von circa 635.000 im mm^3.

sind. Die entgegenstehende, besonders von Löwit vertretene Anschauung, dass diese Gebilde erst in dem aus den Gefässen ausgetretenen Blut entstehen, können auch wir auf Grund eigener, ausgedehnter Erfahrungen als nicht zutreffend bezeichnen.

Im Hinblick auf ihre geringe Grösse und ihren gänzlichen Mangel an Kernsubstanz werden die Blutplättchen fast allgemein nicht als Analoga wirklicher Zellen angesehen. Ob sie jedoch intravitale Abscheidungen plasmatischer Substanzen darstellen, oder ob sie aus den Zellen ausgestossen werden, ist zur Zeit nicht mit Sicherheit zu entscheiden, wenn auch manche Thatsache mehr für die letztere Annahme zu sprechen scheint. Besonders dürfte der Glycogengehalt der Plättchen (siehe S. 30) sie als Abkömmlinge der Blutzellen kennzeichnen. Ausserdem begegnet man im Trockenpräparat häufig Bildern, die den Anschein erwecken, als ob die fertigen Blutplättchen aus den roten Blutkörperchen hervortreten (Koeppe). Ferner hat Arnold nicht nur extravasculär, sondern im Mesenterium junger Meerschweinchen auch intravasculär Abschnürungsvorgänge an den roten Blutkörperchen beobachtet und die abgeschnürten Elemente sich in haemoglobinfreie Gebilde umwandeln sehen.

Auch unsere Kenntnisse von der physiologischen Function der Blutplättchen bedürfen noch sehr der Vervollständigung. Die ursprüngliche Ansicht Hayem's, welcher in den Blutplättchen die Vorstufen der roten Blutscheiben sieht und sie deshalb als „Haematoblasten“ bezeichnet, ist nach dem Urteil der meisten Haematologen unhaltbar.

Dagegen erkennen fast alle neueren Arbeiten (vergl. Löwit's Zusammenfassung) enge Beziehungen der Blutplättchen zur Gerinnung an, die zuerst von Bizzozero betont worden ist. Ob die Substanz der Plättchen direct das Material für die Fibrinbildung hergiebt, wie Bizzozero will, oder ob sie, entsprechend den Beobachtungen bei der Thrombenbildung von Eberth und Schimmelbusch, nur eine vermittelnde Rolle spielen, ist noch nicht entschieden. Auf die chemische Seite dieses verwickelten Problems hier einzugehen, würde viel zu weit führen, und es sei hier nur auf einige klinische Beobachtungen hingewiesen, aus denen die Beziehungen zwischen der Gerinnungsfähigkeit des Blutes und dem Plättchengehalt hervorleuchten.

Hochgradige Vermehrung der Blutplättchen findet sich namentlich bei Chlorose (Muir), sowie bei posthaemorrhagischer Anaemie (Hayem). In beiden Zuständen ist eine Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes ausgesprochen. Demgegenüber steht die wichtige Beobachtung von Denys, welcher in zwei Fällen von Purpura, bei der bekanntlich die Gerinnbarkeit des Blutes stets stark herabgesetzt ist oder sogar völlig aufgehoben sein kann, als die einzige

morphologische Veränderung des Blutes eine sehr bedeutende Verminderung der Blutplättchen fand. Auch Ehrlich hatte Gelegenheit, einen entsprechenden Fall zu untersuchen, in dem die Blutplättchen vollkommen fehlten.

Einen vierten Formbestandteil des Blutes hat H. F. Müller beschrieben und als **„Haemokonien“** oder **„Blutstäubchen“** bezeichnet. Dieselben finden sich im Plasma des Blutes als sehr kleine, granula- oder coccenähnliche, farblose, stark lichtbrechende Körperchen von sehr lebhafter Molecularbewegung, die sich auch ohne besondere Vorsichtsmassregeln bei der Untersuchung sehr lange erhält. Sie schwärzen sich nach Müller nicht mit Osmiumsäure, enthalten also wahrscheinlich kein Fett; mit der Fibrinbildung scheinen sie keinen Zusammenhang zu haben, da sie stets ausserhalb des Fibrinnetzes liegen. Müller fand sie in jedem normalen Blut, jedoch in wechselnder Zahl; sehr stark vermehrt unter anderem in einem Fall von Morbus Addisonii; vermindert im Hungerzustande und bei Kachexien.

Es werden noch eingehende Untersuchungen anzustellen sein, um die chemische Natur dieser Gebilde klar zu legen; insbesondere dürften hierbei Extractionsversuche mit Aether, oder die Anwendung fettfärbender Mittel: Alkanna, Sudanfarbstoffe, sowie vergleichende Untersuchungen am lipaemischen Blute zum Ziele führen.

Literatur.*)

Altmann, Über die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. Leipzig. 1. Aufl. 1890, 2. Aufl. 1894.

Arnold, Zur Morphologie und Biologie des Knochenmarks. Virchow's Archiv, Bd. 140.

— Über die Herkunft der Blutplättchen, Centralbl. f. allg. Pathologie und pathologische Anatomie, Bd. 8, 1897.

Askanazy, Über einen interessanten Blutbefund bei rapid letal verlaufender Anaemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1893, Bd. 23.

— Über Bothriocephalus-Anaemie und die prognostische Bedeutung des Megaloblasten im anaemischen Blut. Zeitschr. f. klin. Medicin 1895, Bd. 27.

Barker, On the presence of iron in the granules of the eosinophile leucocytes. John Hopkin's Hosp. Bull. Nr. 42, Oct. 1894.

Bäumer, Beiträge zur Histologie der Urticaria simplex und pigmentosa, mit besonderer Berücksichtigung der Bedeutung der Mastzellen für die Pathogenese der Urticaria pigmentosa. Inaugural-Dissertation. Berlin 1895.

Beck, Über Quecksilber-Exantheme. Charité-Annalen, Bd. 20.

v. Beck, Subcutane Milzruptur, Milzexstirpation, Heilung. Münchner medic. Wochenschr. 1897, Nr. 47.

Benario, Noch einmal die Leucocytenschatten Klein's. Deutsche medic. Wochenschr. 1894, Nr. 27.

Biernacki, Untersuchungen über die chemische Blutbeschaffenheit bei pathologischen, insbesondere bei anaemischen Zuständen. Zeitschr. f. klin. Medicin 1894, Bd. 24. (Reichhaltige Literaturangaben).

Bizzozero, Über die Bildung der roten Blutkörperchen. Virchow's Archiv 1884, Bd. 95.

— Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. Virchow's Archiv 1882, Bd. 90.

L. Bleibtreu, Kritisches über den Haematokrit. Berliner klin. Wochenschr. 1893, Nr. 30, 31.

M. und L. Bleibtreu, Eine Methode zur Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente im Blut. Pflüger's Archiv 1892, Bd. 51.

Blix-Hedin, Skandinavisches Archiv für Pathologie 1890, S. 134 (citiert nach Limbeck).

Brodie and Russell, The enumeration of blood-platelets. Journal of physiology 1897, Nr. 4 u. 5.

T. R. Brown, John Hopkin's Hospit. Bullet., April 1897, citiert nach Berliner klin. Wochenschr. 1897, Nr. 20.

---

*) Bei dem ausserordentlichen Umfang der haematologischen Literatur haben wir uns genöthigt gesehen, in dieses Verzeichniss im wesentlichen nur neuere Arbeiten aufzunehmen. Dafür haben wir an vielen Stellen die Publicationen bezeichnet, in denen sich Literaturzusammenstellungen über specielle Capitel finden.

Buchner, Untersuchungen über die bacterienfeindlichen Wirkungen des Blutes und Blutserums. Archiv f. Hygiene, Bd. 10. 1890.

Bücklers, Über den Zusammenhang der Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute mit dem Vorkommen der Charcot'schen Krystalle in den Faeces bei Wurmkranken. Münchner medic. Wochenschr. 1894, Nr. 2 u. 3.

Calleja, Distribución y Significación de las Células cebadas de Ehrlich. Rivista trimestr. micrográfica. T. I 1896.

Canon, Über eosinophile Zellen und Mastzellen im Blut Gesunder und Kranker. Deutsche medic. Wochenschr. 1892, Nr. 10.

Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie I und II. Berlin 1877.

Cohnstein und Zuntz, Untersuchungen über den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen. Pflüger's Archiv 1888, Bd. 42.

Credé, Über die Exstirpation der kranken Milz an Menschen. Langenbeck's Archiv 1883, Bd. 38. (Literatur!)

Czerny, Zur Kenntnis der glycogenen und amyloiden Entartung. Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharm. 1893, Bd. 31.

Denys, Un nouveau cas de Purpura avec diminution considérable des plaquettes. Revue „La Cellule", t. V, 1me fasc.

Dieballa, Über den Einfluss des Haemoglobingehaltes und der Zahl der Blutkörperchen auf das specifische Gewicht des Blutes bei Anaemischen. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1896, Bd. 57.

Dock, Zur Morphologie des leukaemischen Blutes. Moskau internat. Congress 1897.

Dunin, Über anaemische Zustände. Leipzig 1895. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge, N. F. 135.

Egger, Über die Untersuchung der Blutkörperchen beim Aufenthalt im Hochgebirge. Correspondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1892, Bd. 32, S. 645, und Congress f. innere Medicin 1893, Bd. 12.

Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin 1891.

— Beiträge zur Ätiologie und Histologie pleuritischer Exsudate. Charité-Annalen 1880, Bd. 7.

— Zur Kenntnis des acuten Milztumors. Charité-Annalen 1882, Bd. 9.

— Über schwere anaemische Zustände. XI. Congress f. innere Medicin 1892.

— De- und Regeneration roter Blutscheiben. Verhandl. d. Gesellsch. d. Charité-Ärzte, 10. Juni u. 9. December 1880.

— (Frerichs), Über das Vorkommen von Glycogen im diabetischen und im normalen Organismus. Zeitschr. f. klin. Medicin 1883, Bd. 7, S. 33.

Einhorn, Über das Verhalten der Lymphocyten zu den weissen Blutkörperchen. Inaugural-Dissertation. Berlin 1884.

Elze, Das Wesen der Rhachitis und Scrophulose und deren Bekämpfung. Berlin 1897.

C. S. Engel, Haematologischer Beitrag zur Prognose der Diphtherie. Verhandl. d. Vereins f. innere Medicin zu Berlin, Jahrg. 1896/97.

— Über verschiedene Formen der Leucocytose bei Kindern. XV. Congress f. innere Medicin 1897.

J. Epstein, Blutbefunde bei metastatischer Carcinose des Knochenmarks. Zeitschr. f. klin. Medicin 1896, Bd. 30.

Eykmann, Blutuntersuchungen in den Tropen. Virchow's Archiv, Bd. 126, S. 113.

Fano, citiert nach v. Limbeck.

A. Fischer, Untersuchungen über den Bau der Cyanophyceen und Bacterien. Jena 1897.

A. Fränkel, Über acute Leukaemie. Deutsche medic. Wochenschr. 1895, Nr. 39 bis 43.
— und C. Benda, Klinische Mitteilungen über acute Leukaemie. XV. Congress f. innere Medicin 1897.
Frerichs, Über den plötzlichen Tod und über das Coma bei Diabetes. Zeitschr. f. klin. Medicin 1883, Bd. 6.
Gabbi, Die Blutveränderungen nach Exstirpation der Milz in Beziehung zur haemolytischen Function der Milz. Ziegler's Beiträge zur pathol. Anatomie, Bd. 19, Heft 3.
Gabritschewsky, Klinisch-haematologische Notizen. Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharm. 1891, Bd. 28.
— Mikroskopische Untersuchungen über Glycogenreaction im Blut. Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharm. 1891, Bd. 28.
G. Gärtner, Über eine Verbesserung des Haematokrit. Berliner klin. Wochenschr. 1892, Nr. 36.
Glogner, Über das specifische Gewicht des Blutes des in den Tropen lebenden Europäers. Virchow's Archiv, Bd. 126, S. 109.
Goldberger und F. Weiss, Die Jodreaction im Blut und ihre diagnostische Verwertung in der Chirurgie. Wiener klin. Wochenschr. 1897, Nr. 25.
Goldmann, Beitrag zu der Lehre von dem „malignen Lymphom". Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie 1892, Bd. 3.
Goldscheider und Jakob, Über die Variationen der Leucocytose. (Literatur!) Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 25. 1894.
Gollasch, Zur Kenntnis des asthmatischen Sputums. Fortschritte d. Medicin 1889, Bd. 7.
E. Grawitz, Über die Einwirkung des Höhenklimas auf die Zusammensetzung des Blutes. Berliner klin. Wochenschr. 1895, Nr. 33 u. 34.
— Klinische Pathologie des Blutes. Berlin 1896.
— Über Blutbefunde bei Behandlung mit dem Koch'schen Mittel. Charité-Annalen 1891.
— Klinisch - experimentelle Blutuntersuchungen. Zeitschr. f. klin. Medicin 1892, Bd. 21 u. 22.
Gulland, On the granular leucocytes. Journ. of physiol. 1896, Bd. 19.
M. Hahn, Über die Beziehungen der Leucocyten zur bactericiden Wirkung des Blutes. Archiv f. Hygiene 1895, Bd. 25.
Hammerschlag, Über das Verhalten des specifischen Gewichtes des Blutes in Krankheiten. Centralbl. f. klin. Medicin 1891, Nr. 44.
— Über Hydraemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1892, Bd. 21.
— Über Blutbefunde bei Chlorose. Wiener medic. Presse 1894, Nr. 27.
E. H. Hankin, Über den Ursprung und das Vorkommen von Alexinen im Organismus. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde 1892, Bd. 12.
Hartmann und Vaquez, Les modifications du sang après la splénectomie. Compt.-rend. de la Société de Biologie Xme Sér., IV, 1897.
Hayem, Du sang. Paris 1889.
— Du caillot non rétractile. Suppression de la formation du sérum sanguin dans quelques états pathologiques. Acad. des sciences, 23 Nov. 1896 (Sem. médic.).
— Des globules rouges à noyau dans le sang de l'adulte. Arch. de Phys. normale et patholog, IIIme Sér. I, 1883.
Max Herz, Blutkrankheiten. Virchow's Archiv, Bd. 133.
H. Hirschfeld, Beiträge zur vergleichenden Morphologie der Leucocyten. Inaugural-Dissertation. Berlin 1897.

Hoppe-Seyler, Verbesserte Methode der colorimetrischen Bestimmung des Blutfarbstoffgehaltes im Blut und in anderen Flüssigkeiten. Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 16.

Howell, The life-history of the formed elements of the blood etc. (citiert nach H. F. Müller).

Israel und Pappenheim, Über die Entkernung der Säugetiererythroblasten. Virchow's Archiv, Bd. 143.

O. Israel und Leyden, Demonstrationen in der Berliner medicinischen Gesellschaft. Berliner klin. Wochenschr. 1890, Nr. 10.

Jadassohn, Demonstration von eosinophilen Zellen in Lupus und in anderen Geweben. Verhandl. d. deutschen dermatolog. Gesellsch. II. u. III. Congress (citiert nach H. F. Müller, Asthma bronchiale).

Jakob, Über Leucocytose. XV. Congress f. innere Medicin 1897.

R. v. Jaksch, Über die Zusammensetzung des Blutes gesunder und kranker Menschen. Zeitschr. f. klin. Medicin 1893, Bd. 23.

v. Jaksch, Über die prognostische Bedeutung der bei croupöser Pneumonie auftretenden Leucocytose. Centralbl. f. klin. Medicin 1892, Nr. 5.

W. Janowski, Zur Morphologie des Eiters verschiedenen Ursprungs. Archiv f. Pathologie u. Pharm. 1895, Bd. 36.

v. Jaruntowski und E. Schröder, Über Blutveränderungen im Gebirge. Münchner medic. Wochenschr. 1894, Nr. 48.

M. J. Jolly, Sur les mouvements amiboïdes des globules blancs du sang dans la Leucémie. Compt.-rend. de la Société de Biologie, Xme Sér. V, 1898.

Warthon Jones, Philosophical transactions 1846, Bd. 1, Fo. 82 (citiert nach Schultze).

Kanter, Über das Vorkommen von eosinophilen Zellen in malignem Lymphom und bei einigen anderen Lymphdrüsenerkrankungen. Inaugural-Dissertation. Breslau 1893.

Kikodse, Die pathologische Anatomie des Blutes bei der croupösen Pneumonie. Inaugural-Dissertation. 1890 (russisch). Referat: Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie 1891, Nr. 3.

Klebs, vergl. XI. Congress f. innere Medicin. Discussion.

Knoll, Über die Blutkörperchen bei wirbellosen Tieren. Sitzungsber. d. kais. Akademie d. Wissensch. in Wien, mathemat.-naturwissenschaftl. Cl. Nov. 1893, Bd. 102, Abth. 6.

Koblanck, Zur Kenntnis des Verhaltens der Blutkörperchen bei Anaemie, unter besonderer Berücksichtigung der Leukaemie. Inaugural-Dissertation. Berlin 1889.

Koeppe, Über Blutuntersuchungen im Gebirge. Congress f. innere Medicin 1893, Bd. 12.

— Über Blutuntersuchungen in Reiboldsgrün. Münchner medic. Wochenschr. 1895.

— Über den Quellungsgrad der roten Blutscheiben durch äquimoleculare Salzlösungen und über den osmotischen Druck des Blutplasmas. Archiv f. Anatomie u. Physiologie. Physiolog. Abt. 1895, S. 154.

Kündig, Über die Veränderungen des Blutes im Hochgebirge bei Gesunden und Lungenkranken. Correspondenzbl. f. Schweizer Arzte 1897, Nr. 1 u. 2.

Laache, Die Anaemie. Christiania 1883.

Labadie-Lagrave, Traité des maladies du sang. Paris 1893.

Laker, Über eine neue klinische Blutuntersuchungsmethode. (Specifische Resistenz der roten Blutkörperchen.) Wiener medic. Presse 1890, Nr. 35.

— Die Blutscheibchen sind constante Formelemente des normal circulierenden Säugetierblutes. Virchow's Archiv 1889, Bd. 116.

L. Landois, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Wien u. Leipzig 1887.

A. Lazarus, Blutbefund bei perniciöser Anaemie. Verhandl. d. Vereins f. innere Medicin; Deutsche medic. Wochenschr., Nr. 23. 1896.
Leredde et Perrin, Anatomie pathologique de la Dermatose de Dühring. Annal. de Dermat. et Syphiligraph. IIIme Sér. VI, S. 281 u. 452.
Benno Lewy, Über das Vorkommen der Charcot-Leyden'schen Krystalle in Nasentumoren. Berliner klin. Wochenschr. 1891, Nr. 33 u. 34.
E. Leyden, Über eosinophile Zellen aus dem Sputum von Bronchialasthma. Deutsche medic. Wochenschr. 1891, Nr. 38.
Lichtheim, Leukaemie mit complicierender tuberculöser Infection. Verein f. wissenschaftl. Heilkunde zu Königsberg; 22. Februar 1897.
v. Limbeck, Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes. 2. Aufl. Jena 1896.
— Über die durch Gallenstauung bewirkten Veränderungen des Blutes. Centralbl. f. innere Medicin 1896, Nr. 33.
Litten, Über einige Veränderungen roter Blutkörperchen. Berliner klin. Wochenschr. 1877, Nr. 1.
Löwit, Die Blutplättchen, ihre anatomische und chemische Bedeutung. Referat in Lubarsch-Ostertag's Ergebn. d. allgem. Pathologie. Wiesbaden 1897. (Literatur!)
— Protozoennachweis im Blute und in den Organen leukaemischer Individuen. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. 23. 1898.
A. Loewy, Über Veränderungen des Blutes durch thermische Einflüsse. Berliner klin. Wochenschr. 1896, Nr. 4.
— und P. F. Richter, Über den Einfluss von Fieber und Leucocytose auf den Verlauf von Infectionskrankheiten. Deutsche medic. Wochenschr. 1895, Nr. 15.
— — Zur Biologie der Leucocyten. Virchow's Archiv, Bd. 151. 1898.
Lyonnet, De la densité du sang. Paris 1892.
Maragliano, Beitrag zur Pathologie des Blutes. XI. Congress f. innere Medicin 1892.
Maxon, Untersuchungen über den Wasser- und den Eiweissgehalt beim kranken Menschen. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1894, Bd. 53.
Karl Hermann Mayer, Die Fehlerquellen der Haemometer-Untersuchung (v. Fleischl). Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 57, 1 u. 2. (Reichhaltige Literaturangaben.)
S. Mayer, Über die Wirkung der Farbstoffe Violett B und Neutralrot. Sitzungsber. d. deutschen naturwissenschaftl.-medic. Vereins f. Böhmen „Lotos" 1896, Nr. 2.
K. Mendel, Ein Fall von myxoedematösem Cretinismus. Berliner klin. Wochenschr. 1896, Nr. 45.
Menicanti, Über das specifische Gewicht des Blutes und dessen Beziehungen zum Haemoglobingehalt. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1892, Bd. 50.
Mercier, Des modifications de nombre et de volume que subissent les erythrocytes sous l'influence de l'altitude. Archives de physiol., Vme Sér. VI, 1894, S. 769.
Meunier, De la leucocytose dans la coqueluche. Compt.-rend. de la Société de Biologie Xme Sér. V, 1898.
L. Michaelis, Beiträge zur Kenntniss der Milchsecretion. Archiv f. mikroskopische Anatomie und Entwicklungsgeschichte, Bd. 51, 1898.
Miescher, Über die Beziehungen zwischen Meereshöhe und Beschaffenheit des Blutes. Correspondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1892, 23, S. 809.
Mosler, Die Pathologie und Therapie der Leukaemie. Berlin 1872.
R. Muir, Contribution to the physiology and pathology of the blood. Journal of Anat. and Physiol., Bd. 25, S. 475. 1891.
H. F. Müller, Die Morphologie des leukaemischen Blutes und ihre Beziehungen zur Lehre von der Leukaemie (zusammenfassendes Referat). Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie, Bd. 5, Nr. 13 u. 14.

H. F. Müller, Zur Leukaemie-Frage. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 48.
— Über die atypische Blutbildung bei der progressiven perniciösen Anaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1893, Bd. 51.
— Zur Lehre vom Asthma bronchiale. Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie 1893, Bd. 4.
— und Rieder, Über Vorkommen und klinische Bedeutung der eosinophilen Zelle im circulierenden Blut des Menschen. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 48.
— Über einen bisher nicht beachteten Formbestandteil des Blutes. Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie 1896, S. 929.
E. Neumann, Über Blutregeneration und Blutbildung. Zeitschr. f. klin. Medicin 1881, Bd. 3.
— Farblose Blut- und Eiterzellen. Berliner klin. Wochenschr. 1878, Nr. 41.
E. Neumann, Ein neuer Fall von Leukaemie mit Erkrankung des Knochenmarks. Archiv d. Heilkunde 1872, Bd. 13.
Neusser, Über einen besonderen Blutbefund bei uratischer Diathese. Wiener klin. Wochenschr. 1894, Nr. 39.
— Klinisch-haematologische Mitteilungen (Pemphigus). Wiener klin. Wochenschr. 1892, Nr. 3 u. 4.
v. Noorden, Untersuchungen über schwere Anaemie. Charité-Annalen 1889, Bd. 16.
— Beiträge zur Pathologie des Asthma bronchiale. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 20.
Nothnagel, Lymphadenia ossium. Internat. klin. Rundschau 1891 (citiert nach Epstein).
Pappenheim, Die Bildung der roten Blutscheiben. Inaugural-Dissertation. Berlin 1895. (Reichhaltige Literaturangaben.)
— Über Entwicklung und Ausbildung der Erythroblasten. Archiv f. patholog. Anatomie, Bd. 145.
Pée, Untersuchungen über Leucocytose. Inaugural-Dissertation. Berlin 1890.
Peiper, Zur Symptomatologie der tierischen Parasiten. Deutsche medic. Wochenschr. 1897, Nr. 48.
Perles, Beobachtungen über perniciöse Anaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1893, Nr. 40.
Th. Pfeiffer, Über die Bleibtreu'sche Methode zur Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente im Blut und die Anwendbarkeit derselben auf das Blut gesunder und kranker (insbesondere fiebernder) Menschen. Centralbl. f. innere Medicin 1895, Nr. 4.
Prowazek, Vitalfärbungen mit Neutralrot an Protozoën. Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoolog. 1897.
Prus, Eine neue Form der Zellentartung. Secretorische fuchsinophile Degeneration. Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie 1895, Bd. 6.
Przesmycki, Über die intravitale Färbung des Kernes und des Protoplasmas. Biolog. Centralbl., Bd. 17, Nr. 9 u. 10. (Ausführliche Literatur über Körnchenfärbung.)
Pugliese, Über die physiologische Rolle der Riesenzellen. Fortschr. d. Medicin 1897, Bd. 15, Nr. 19.
Quincke, Weitere Beobachtungen über perniciöse Anaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 20.
— Zur Physiologie und Pathologie des Blutes. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 23.
— Über Eisentherapie. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge, N. F. 129.
Rabl, Über eine elective Färbung der Blutplättchen in Trockenpräparaten. Wiener klin. Wochenschr. 1896, Nr. 46.

Rählmann, Über einige Beziehungen der Netzhautcirculation zu allgemeinen Störungen des Blutkreislaufes. Virchow's Archiv, Bd. 102.
Reinbach, Über das Verhalten der Leucocyten bei malignen Tumoren. Langenbeck's Archiv 1893, Bd. 46.
Reinert, Die Zählung der roten Blutkörperchen. Leipzig 1891.
Ribbert, Beiträge zur Entzündung. Virchow's Archiv 1897, Bd. 150.
Rieder, Atlas der klinischen Mikroskopie des Blutes. Leipzig 1893.
— Beiträge zur Kenntnis der Leucocytose. (Literatur!) Leipzig 1892.
Riegner, Über einen Fall von Exstirpation der traumatisch zerrissenen Milz. Berliner klin. Wochenschr. 1893, Nr. 8.
Rindfleisch, Über Knochenmark und Blutbildung. Archiv f. mikroskop. Anatomie 1880, 17, S. 1.
— Über den Fehler der Blutkörperchenbildung bei der perniciösen Anaemie. Virchow's Archiv 1890, Bd. 121, S. 176.
v. Roietzky, Contributions à l'étude de la fonction hematopoiétique de moëlle osseuse. Arch. des scienc. biol. Petersburg 1877, T. V.
Sadler, Klinische Untersuchungen über die Zahl der corpusculären Elemente und den Haemoglobingehalt des Blutes (citiert nach Türk). Fortschritte d. Medicin 1892.
Schauman, Zur Kenntnis der sogenannten Bothriocephalus-Anaemie. Berlin 1894.
— und Rosenquist, Zur Frage über die Einwirkung des Höhenklimas auf die Blutbeschaffenheit (vorläuf. Mittheil.). Congress f. innere Medicin 1896, Nr. 22.
Schiff, Über das quantitative Verhalten der Blutkörperchen und des Haemoglobins bei neugeborenen Kindern und Säuglingen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. Heilkunde 1890, Bd. 11.
Schimmelbusch, Die Blutplättchen und die Blutgerinnung. Virchow's Archiv 1885, Bd. 101.
Schmaltz, Die Untersuchung des specifischen Gewichtes des menschlichen Blutes. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1891, Bd. 47.
— Die Pathologie des Blutes und der Blutkrankheiten. Leipzig 1896.
A. Schmidt, Demonstration mikroskopischer Präparate zur Pathologie des Asthma. Congress f. innere Medicin.
Max Schultze, Ein heizbarer Objecttisch und seine Verwendung bei Untersuchung des Blutes. Archiv f. mikroskop. Anatomie 1865, Bd. 1.
O. Schultze, Die vitale Methylenblaureaction der Zellgranula. Anatom. Anzeiger 1887.
Schumburg und N. Zuntz, Zur Kenntnis der Einwirkungen des Hochgebirges auf den menschlichen Organismus. Pflüger's Archiv 1896, Bd. 63.
Seige, Über einen Fall von Ankylostomiasis. Inaugural-Dissertation. Berlin 1892.
Spilling, s. Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen.
Stiénon, Récherches sur la leucocytose dans la Pneumonie aigue. Bruxelles 1895.
— De la leucocytose dans les maladies infectieuses. Bruxelles 1896.
Stierlin, Blutkörperchenzählung und Haemoglobinbestimmung bei Kindern. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1889, Bd. 45.
Stintzing und Gumprecht, Wassergehalt und Trockensubstanz des Blutes beim gesunden und kranken Menschen. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1894, Bd. 43.
Tarchanoff, J. R., Die Bestimmung der Blutmenge am lebenden Menschen. Pflüger's Archiv, Bd. 23 u. 24.
Teichmann, Mikroskopische Beiträge zur Lehre von der Fettresorption. Inaugural-Dissertation. Breslau 1891.
Thoma und Lyon, Über die Methode der Blutzählung. Virchow's Archiv, Bd. 84.
Troje, Über Leukaemie und Pseudoleukaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1892, Nr. 12.

Tschistowitsch, Sur la quantité des leucocytes du sang dans les pneumonies fibrineuses à issue mortelle. Referat: Centralbl. f. d. medic. Wissensch. 1894, Nr. 39.
Türk, Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei acuten Infectionskrankheiten. Wien u. Leipzig 1898.
Unger, Das Colostrum. Virchow's Archiv, Bd. 151, 1898.
Unna, Über mucinartige Bestandteile der Neurofibrome und des Centralnervensystems. Monatshefte f. prakt. Dermatologie 1894, Bd. 18.
Uskoff's und seiner Schüler Arbeiten s. besonders Archiv des sciences biolog. St. Petersburg.
Uthemann, Zur Lehre von der Leukaemie. Inaugural-Dissertation. Berlin 1888.
Viault, Sur l'augmentation considérable du nombre des globules rouges dans le sang chez des habitants des hauts-plateaux de l'Amérique du Sud. Compt.-rend. de l'Acad. des scienc., 111, S. 917.
Virchow, Weisses Blut (Leukaemie). Virchow's Archiv, Bd. 1.
— Cellular-Pathologie. 4. Aufl. Berlin 1871.
Waldstein, Beobachtungen an Leucocyten u. s. w. Berliner klin. Wochenschr. 1895, Nr. 17.
Weiss, Haematologische Untersuchung. Wien 1896.
— Über den angeblichen Einfluss des Höhenklimas auf die Haemoglobinbildung. Zeitschr. f. phys. Chemie 1896/97, Bd. 22.
H. Wendelstadt und L. Bleibtreu, Beitrag zur Kenntnis der quantitativen Zusammensetzung des Menschenblutes unter pathologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. klin. Medicin 1894, Bd. 25.
— — Bestimmung des Volumens und des Stickstoffgehaltes des einzelnen roten Blutkörperchens im Pferde- und Schweineblut. Pflüger's Archiv, Bd. 52.
Westphal, Über Mastzellen. Inaugural-Dissertation. Berlin 1880 (cfr. Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen etc.).
Winternitz, Weitere Untersuchungen über Veränderungen des Blutes unter thermischen Einwirkungen. Wiener klin. Wochenschr. 1893, Nr. 47.
F. Wolff und Köppe, Über Blutuntersuchungen in Reiboldsgrün. Münchner medic. Wochenschr. 1893, Nr. 11.
Wright, Remarks of methods of increasing and diminishing the coagulability of the blood. British Med. Journ. 1894, 14. July.
Zangemeister, Ein Apparat für colorimetrische Messungen. Zeitschr. f. Biologie 1896, Bd. 23.
J. Zappert, Über das Vorkommen der eosinophilen Zellen im anaemischen Blut. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 23. (Literatur!)
— Neuerliche Beobachtungen über das Vorkommen des Ankylostomum duodenale bei den Bergleuten. Wiener klin. Wochenschr. 1892, Nr. 24.
C. Zenoni, Über das Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen im circulierenden Blut. Virchow's Archiv 1895, Bd. 139.
G. Zesas, Beitrag zur Kenntnis der Blutveränderung bei entmilzten Menschen und Tieren. Langenbeck's Archiv 1883, Bd. 28.

DIE ANAEMIE.

II. ABTHEILUNG.

KLINIK DER ANAEMIEEN.

VON

DR. A. LAZARUS
IN CHARLOTTENBURG.

MIT 2 TAFELN IN FARBENDRUCK UND 3 CURVEN.

WIEN 1900.
ALFRED HÖLDER
K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER
I., ROTHENTHURMSTRASSE 15.

Druck von Adolf Holzhausen,
k. und k. Hof- und Universitäts-Buchdrucker in Wien.

Inhalt.

II. Die progressive perniciöse Anaemie.



Vorbemerkung.

Um über das Zustandekommen der Anaemie allgemein giltige Anschauungen zu gewinnen, greifen wir auf ihre in der Einführung gegebene Definition als „quantitative oder qualitative Verringerung des Blutgehaltes“ zurück.

Bei einer nicht geringen physiologischen Labilität besitzt das Blut eine ausserordentliche Fähigkeit, sich in seinem Bestande zu erhalten. Es gleicht nicht nur die feinsten, unseren Sinnen nicht zugänglichen Änderungen seiner Zusammensetzung aus, die es fortwährend in seinen unendlichen Wechselbeziehungen zu allen Organen erfährt, sondern es leistet auch manchen Einflüssen gröbster Art, wie sie beispielsweise im Experiment ausgeübt werden, erstaunlichen Widerstand. Fremdkörper, z. B. kleinste Farbstoffteilchen, Bacterien u. a., werden fast ebenso schnell aus der Bahn geworfen, als sie eingeführt werden konnten; auch chemisch fremde Substanzen oder auch abnorme Mengen normaler Bestandteile werden fast stets, dem Blute einverleibt, so schnell wieder ausgeschieden, dass schon nach wenigen Umläufen keine Spur des geschehenen Eingriffes mehr vorhanden ist.

Ebenso wie diesen experimentellen Eingriffen gegenüber bewahrt das Blut seinen normalen Zustand auch bei zahlreichen Schädigungen, die entweder den Organismus im allgemeinen oder das Blutgewebe selbst treffen. Schwere Erkrankungen lebenswichtiger Organe können ihren regelmässigen Verlauf nehmen, ohne im Blute irgendwelche erkennbare Veränderungen zu setzen. Der Körper kann ferner häufiger sich wiederholende geringe Blutverluste erfahren, ohne dass auch nur vorübergehend ein pathologischer Blutbefund zu Tage tritt.

Diese Widerstandsfähigkeit hat naturgemäss ihre Grenzen, sowohl in Bezug auf die Art als die Dauer und den Grad der widrigen Einwirkungen, und in letzter Reihe wird für die Sicherung des normalen Blutbestandes die Stetigkeit des Verhältnisses von Blutbildung zum Blutverbrauch massgebend sein. Eine Verminderung oder Verschlechterung der Blutbildung ohne eine entsprechende Einschränkung des Blutverbrauches

muss ebenso eine Unterbilanz hervorrufen als ein gesteigerter Verbrauch ohne schritthaltende Erhöhung der Blutneubildung. Demnach werden alle Umstände, welche mittelbar oder unmittelbar auf den einen dieser Factoren: Blutverbrauch und Blutersatz, im ungünstigen Sinne wirken, geeignet sein, den Blutgehalt geringer zu machen, d. h. anaemische Zustände hervorzurufen.

Die Blutneubildung, der physiologische Ersatz des in seinen Functionen verbrauchten Blutes, ist in ihrem Wesen und in ihrer Abhängigkeit von äusseren Einflüssen noch sehr in Dunkel gehüllt. Immerhin sind wir berechtigt, a priori zu sagen: Eine normale Blutbildung ist nur möglich, 1. wenn die blutbildenden Organe, im wesentlichen also das Knochenmark, gesund sind; 2. wenn das ihnen zur Verarbeitung dienende Material quantitativ und qualitativ zureichend ist.

Wir werden also Blutanomalien finden, wenn Erkrankungen im haematopoëtischen System vorliegen, oder wenn, z. B. infolge von Inanition, das Material zur Bildung neuen Blutes sich vermindert oder verschlechtert („hypoplastische Form der Anaemie“, Immermann).

Gesteigerte Consumption von Blut findet direct bei Blutungen statt; indirect wird dieselbe namentlich herbeigeführt durch eine Steigerung der physiologischen Abnutzung des Blutgewebes, ferner durch pathologische Vorgänge, namentlich durch abnorme Ausscheidungen eiweisshaltigen Materials, z. B. bei Eiterungen, Albuminurie u. a. m. („consumptive Form der Anaemie“, Immermann).

Es ist jedoch klar, dass diese theoretische Trennung im concreten Falle zumeist nicht aufrecht zu erhalten ist, da Blutverbrauch und Blutersatz sich gegenseitig aufs Innigste beeinflussen. In den meisten anaemischen Zuständen werden wir demnach Störungen beider Functionen miteinander sich verbinden sehen („complexe Anaemie“, Immermann).

So wertvoll dieses Einteilungsprincip für die allgemeine Pathologie ist, so ist es zu einer übersichtlichen Gruppierung in der speciellen Lehre von den anaemischen Zuständen nicht verwendbar. Die grosse Häufigkeit und Vielgestaltigkeit der Anaemien machen die Aufgabe, ein System derselben aufzustellen, zu einer recht schwierigen, zumal auch gerade in mehreren hierfür sehr wesentlichen Punkten unsere Kenntnisse noch lückenhaft sind. Sehen wir doch auch in den zahlreichen neueren Lehr- und Handbüchern über Anaemie kaum zwei, die in der Abgrenzung der einzelnen Krankheitsformen übereinstimmen. Es ist vor allem noch nicht möglich, auf Grund unseres bisherigen Wissens dem Bedürfnisse einer aetiologischen Einteilung nachzukommen, ohne dass man Zusammengehöriges auseinanderreisst und wiederum ganz verschiedene Dinge in einen Rahmen unnatürlich zwingt.

Die am häufigsten geübte Einteilung ist folgende: *a)* primäre oder idiopathische, *b)* secundäre oder symptomatische Anaemien. Diese Einteilung setzt in die erste Rubrik neben die Chlorose die progressive perniciöse Anaemie, alle anderen Zustände in die zweite. Dabei muss aber z. B. die wichtige Form der Bothriocephalus-Anaemie ganz ausfallen, die nach diesem Teilungsprincip zu den secundären, nach ihren wesentlichen Merkmalen aber zur sogenannten perniciösen Anaemie gezählt werden müsste. Ist es doch ferner keinem Pathologen zweifelhaft, dass die „perniciöse Anaemie" aetiologisch nur noch dadurch eine Sonderstellung einnimmt, dass ihre Ursachen uns unbekannt sind. Ob sie schliesslich unmittelbar auf Blutparasiten, Darmschmarotzer oder auf rein toxische Einflüsse zurückgeführt werden wird, ihre Bezeichnung als „primäre idiopathische" Anaemie wird wohl zuletzt für alle Fälle unhaltbar sein (vgl. Teil I, S. 44).

Wir müssen uns also vorläufig noch bescheiden und unter Verzicht auf eine Trennung nach Ursachen die verschiedenen Formen der Anaemie lediglich nach ihren Besonderheiten in der Abweichung von der normalen Anatomie und Physiologie des Blutes auseinanderhalten. Daraus ergiebt sich, wie die folgende Darstellung rechtfertigen wird, nachstehende Gruppierung:

I. Einfache Anaemie:

A. die acute posthaemorrhagische Anaemie;
B. die einfache chronische Anaemie;
C. die Chlorose.*)

II. Progressive, perniciöse Anaemie.

*) Die Sonderstellung, welche die Chlorose unter den anaemischen Zuständen einnimmt, geht aus dem ihr gewidmeten Teile dieses Bandes von v. Noorden hervor.



I.

DIE EINFACHE ANAEMIE.



A. Die acute posthaemorrhagische Anaemie.

Die acute posthaemorrhagische Anaemie eignet sich sehr gut dazu, den Ausgangspunkt einer Darstellung der anaemischen Zustände zu bilden. Einmal ist die Art ihrer Entstehung die durchsichtigste, ferner sehen wir bei ihr die wichtigsten Veränderungen des Blutes, sowie Erkrankungen anderer Organe eintreten, die wir als anaemische Reaction des Organismus auch bei den chronischen Zuständen beobachten können, und schliesslich bietet sie so günstig wie keine andere Form der Anaemie Gelegenheit, die auftauchenden Fragen durch exacte Experimente sowohl bei Tieren, als auch häufig bei Menschen (z. B. gelegentlich eines Aderlasses) zu beantworten.

Unter die acute posthaemorrhagische Anaemie rechnen wir alle Zustandsänderungen, die durch Blutverlust in einer relativ kurzen Zeit, von einigen Minuten bis zu mehreren Tagen, erzeugt werden.

a) Die Entstehung der acuten posthaemorrhagischen Anaemie.

Eine völlig uncomplicierte Form der acuten Anaemie liegt vor, wenn ein gesundes Individuum durch ein Trauma einen Blutverlust erleidet, der sich nach aussen ergiesst. Gewisse Abweichungen im Verlauf, im Ausgang, der Diagnose und der Therapie kommen zu stande, wenn die Blutung nach innen, in eine Körperhöhle hinein, stattfindet; vor allem aber, wenn das Individuum schon vor dem Blutverlust in einem abnormen oder pathologischen Zustande sich befand. Jedoch sind alle diese Abweichungen zu gering, als dass sie zu einer Sonderung der acuten Anaemie in Unterabteilungen veranlassen können. Es wird vielmehr genügen, hie und da auf die entstehenden Differenzen aufmerksam zu machen.

Verletzungen grösserer Gefässe, die einen schweren Blutverlust herbeiführen, kommen durch Unfälle aller Art, sowie bei Operationen zu stande. Von den ersteren sind, in Rücksicht auf manche diagnostische Schwierigkeit, besonders diejenigen hervorzuheben, die nicht durch eine Perforation des Integumentes compliciert sind, z. B. Abreissung grösserer Stämme in den Extremitäten, Rupturen und Gefässabreissungen an den grösseren Bauchorganen, namentlich Leber, Milz, Nieren.

Diejenigen abnormen, beziehungsweise pathologischen Zustände des Organismus, bei denen häufig schwere spontane Blutungen vorkommen, sind: 1. Abort und Puerperium; 2. Tubengravidität, durch Bersten der Tube; 3. Uterustumoren; 4. Ulcus ventriculi, duodeni; 5. Typhus abdominalis; 6. Carcinoma ventriculi, intestini, hepatis; 7. Haemoptoe bei Tuberculosis pulmonum; 8. Haemoptoe bei Erkrankungen der Circulationsorgane, namentlich Aneurysmen; 9. Varicen der Venen an den unteren Extremitäten, seltener an anderen Stellen, z. B. Ösophagus, Haemorrhoiden; 10. Epistaxis; 11. Pancreatitis haemorrhagica; 12. alle in das Gebiet der haemorrhagischen Diathese gehörenden Constitutionsanomalien.*)

Von der Ursache der Blutung hängt in erster Reihe die Grösse des Blutverlustes und die Ausbildung seiner Folgezustände ab.

Kleinere Blutverluste, wie sie z. B. durch Nasenbluten, die normale Menstruation, kleine Wundverletzungen gesetzt werden, rufen keine klinisch nachweisbare Veränderung in der Blutzusammensetzung hervor. Dagegen können hierbei durch psychische Einflüsse starke Anomalien der Blutverteilung entstehen, die eine locale Anaemie der Haut und des Gehirns, also grosse Blässe und Ohnmachten zur Folge haben und eine wirkliche allgemeine Anaemie vortäuschen können. Die kurze Dauer dieser Erscheinung sichert jedoch vor einer Fehldiagnose.

Namentlich durch Versuche über den Aderlass ist es aber bekannt, dass schon das Ausfliessen einer ziemlich geringen Menge Blutes (50 bis 70 cm^3) die Qualität des gesunden Blutes verschlechtert (s. unten), also im strengen Sinne des Wortes eine Anaemie hervorruft. Je grösser der Blutverlust, in desto höherem Grade natürlich und desto mannigfaltiger treten die weiterhin zu schildernden Veränderungen ein. Auf die Ausbildung derselben ist ferner die Schnelligkeit, mit der der Blutverlust abläuft, von einigem Einfluss. Denn es ist schon von vorneherein einzusehen, dass gewisse Veränderungen, besonders die der Circulation, zum Teil sich anders gestalten müssen, je nachdem die gleiche Menge Blutes innerhalb mehrerer Minuten oder mehrerer Tage die Blutbahn verlässt.

Grössere peracute Blutverluste sind von einer Reihe allgemeiner und localisierter Störungen des Organismus begleitet, die in Folgendem kurz gezeichnet sein mögen.

Das stets zuerst auftretende Symptom ist das einer starken Blässe der Haut, der Lippen und der Conjunctiven, die häufig von vorneherein ihren höchsten Grad erreicht. Entsprechend dem blassen Aussehen fühlt sich der Körper, namentlich die Extremitäten, kühl an. Bei wenig wider-

*) Über die Entstehung der acuten posthaemorrhagischen Anaemie durch Zerstörung der roten Blutkörperchen innerhalb der Blutbahn wird in dem besonderen Capitel der Haemoglobinaemie berichtet werden.

standsfähigen Personen ist auch dieses erste Stadium von psychischen Alterationen (s. oben) begleitet, die schon für sich Schwindelgefühle, Ohnmachten, grosse subjective Schwäche hervorrufen. Aber auch bei unerschrockenen Individuen oder solchen, die die Blutung gar nicht bemerken (z. B. im Gefecht), ist das nächst der Blässe auftretende Symptom eine unüberwindliche Schwäche, die den Patienten der Herrschaft über die Muskeln beraubt und ihn zu einer völlig passiven Körperlage zwingt. Die allgemeine Schwäche äussert sich dann weiter in Tremor bei willkürlichen Bewegungen, Schwäche der Stimme. Wird der Blutverlust immer grösser, so treten Flimmern vor den Augen, Rauschen in den Ohren, Geruchshallucinationen, Angstgefühle auf. Ein kalter Schweiss wird reichlich abgesondert, die Urinsecretion ist vermehrt. Der Puls ist von wechselnder Frequenz und Spannung, das Herz palpitiert lebhaft. Bei fortschreitender Blutung sinkt die Herzkraft, die Herztöne werden leiser, auch unrein, der Puls kleiner und minder häufig, leicht unterdrückbar. Nun kommt die locale Anaemie der lebenswichtigen Organe zum Ausdruck: Singultus, Brechreiz und Erbrechen zeigen die Hirnanaemie an; ebenso Ohnmachten, die, erst von kurzer Dauer und mit wachem Zustande abwechselnd, dann tiefer werden und nur noch einer Art Halbschlummer, während dessen es zu Aphasie, Paraphasien, Delirien aller Art kommt, vorübergehend weichen.

Die mangelhafte Durchströmung der Lungen mit Blut giebt sich durch starke Dyspnoe kund. Der Puls wird klein und weich, allmählich gar nicht mehr fühlbar.

In der weiteren Entwicklung kommt es zu terminalen Symptomen, die auf die Austrocknung des Organismus zu beziehen sind. Der Schweiss verliert sich, die Haut wird schlaff und trocken, die Augen glanzlos, die Stimme klanglos. Fibrilläre Muskelzuckungen, Convulsionen einzelner Muskelgruppen, einzelner Extremitäten, schliesslich allgemeine Krämpfe treten auf. Ist in diesem Stadium der Puls noch fühlbar, so ist er aussetzend und von geringer Frequenz. Die Atmung vollzieht sich in selteneren, meist auch nur oberflächlichen Zügen. Der Körper fühlt sich völlig kalt an, das Thermometer zeigt auch in den Körperhöhlen weniger als 32°. Die Blässe der Haut schlägt in ein fahles Gelb um. Der Exitus tritt ein.

In jedem Stadium kann natürlich die Blutung zum Stehen kommen, sei es spontan, sei es durch Kunsthülfe. Von der Menge des verloren gegangenen Blutes ist dann der weitere Verlauf, die Möglichkeit und die Dauer der Heilung der entstandenen Blutarmut abhängig. Es giebt aber eine Grenze, über welche hinaus der Blutverlust auch dann noch mittelbar tödlich wirkt, wenn die Blutung noch vor Erreichung des unmittelbar tödlichen Grades gestillt werden konnte. Wenn auch die diesbezüglichen Angaben naturgemäss immer nur approximativ sein können, so

kann man doch so viel mit Sicherheit sagen, dass ein Erwachsener, der in einem einmaligen Blutverlust mehr als die Hälfte seines Gesamtblutes verliert, denselben nicht überlebt (Panum). Die Resultate der in dieser Beziehung sehr zahlreichen Tierversuche (s. später) (Feis, Maydl) können auf den Menschen nicht ohne weiteres angewendet werden, weil schon die verschiedenen Tierspecies sich äusserst verschieden in ihrer Widerstandsfähigkeit gegenüber den Blutungen verhalten. Nach allgemeinen Erfahrungen kann man sogar annehmen, dass der Mensch einen grösseren procentualen Verlust seiner Blutmasse erträgt als die meisten Versuchstiere.

Gelingt es aber, die Blutung zum Stillstande zu bringen, bevor sie die kritische, tödlich wirkende Höhe erreicht hat, so befindet sich der Kranke in den nächstfolgenden Tagen noch immer in grosser Lebensgefahr. Beherrscht wird dann das Krankheitsbild von der grossen allgemeinen Schwäche, die selbst die leichtesten activen Bewegungen unmöglich machen kann. Die Functionen fast aller Organe liegen darnieder, und in den meisten Systemen finden wir eingreifende Veränderungen, die einer gesonderten, genaueren Besprechung bedürfen.

b) Symptomatologie.

I. Die Veränderungen des Blutes und des Knochenmarkes.

In erster Reihe beanspruchen die Veränderungen, welche **das Blut** selbst infolge der starken Einbusse in seiner Masse erlitten hat, unser Interesse.

Wie bereits oben erwähnt, ist schon nach einer mässigen Blutentziehung, z. B. 50—100 cm^3, eine sofortige Zunahme des Wassergehaltes im Gesamtblute von allen Forschern übereinstimmend festgestellt. Daraus folgt schon, dass es bei geringen Blutverlusten zu einer Verminderung der Flüssigkeitsmenge im Gefässsystem, zu einer reinen Oligaemie, nicht kommt. Da mit einer genauen Methode derartige Bestimmungen noch nicht gemacht sind, lässt sich auch nicht mit genügender Sicherheit angeben, ob selbst nach reichlichen Blutverlusten die Blutmenge für einen erheblichen Zeitraum vermindert ist. Bei stürmischen, unmittelbar zum Tode führenden Blutungen tritt selbstverständlich eine hochgradige Herabsetzung der Blutmenge ein, da der Flüssigkeitsersatz aus den Geweben doch wesentlich mehr Zeit beansprucht als der Blutaustritt aus den Gefässen. Bei Obductionen derartiger Fälle findet man demnach auch eine äusserst geringe Füllung der Blutgefässe.

Bei leichteren und mittelschweren Blutverlusten wird aber die verloren gegangene Blutmenge so schnell durch Flüssigkeit aus den Chylus- und Lymphgefässen und den Gewebsspalten ersetzt, dass jedenfalls eine

etwaige Veränderung der Menge in gar keinem Verhältnisse zu der Höhe des Blutverlustes steht.

Dieser Ersatz der Flüssigkeitsmenge durch andere Gewebssäfte muss notwendigerweise zu ganz erheblichen qualitativen Veränderungen des Blutes führen. Im Vordergrunde derselben steht die Zunahme des Wassergehaltes des Gesamtblutes, die **Hydraemie.** Dieselbe ist durch die Methoden der Bestimmung des specifischen Gewichtes, Bestimmung der Trockensubstanz und der Volumprocente der roten Blutkörperchen nachweisbar, und zwar in um so höherem Grade, je mehr Blut aus der Bahn getreten ist. Nach Herz, v. Jaksch, Dunin betrifft die Zunahme an Wasser besonders die roten Blutkörperchen, während das Serum in seiner Zusammensetzung nicht so erheblich verändert ist. E. Grawitz und Hammerschlag beziehen die Hydraemie des Blutes gerade in posthaemorrhagischen Zuständen vorwiegend auf die Wasserzunahme des Serums.

Für die Wasseraufnahme seitens der roten Blutkörperchen sprechen die Untersuchungen von M. Herz, der gerade an Beispielen posthaemorrhagischer Anaemie den von ihm aufgestellten Typus der „acuten Schwellung“ der Blutscheiben nachgewiesen hat.

So fand er in einem Falle von Haematemesis 7—10 Stunden nach der Blutung 900.000 rote Blutkörper (statt normal 4,500.000), die Volumprocente (mit dem Haematokrit bestimmt) 28 % (statt normal 40—50 %). Daraus berechnet Herz das mittlere Volumen der einzelnen Blutkörperchen, das normal 800—1000 [sc. $\frac{1}{10\,000\,000\,000}\,cm^3$] beträgt, als auf 3069 angestiegen. Ungezwungen ist dies ausschliesslich so zu erklären, dass der zurückgebliebene Rest der Blutzellen durch Wasseraufnahme stark gequollen ist.

Bemerkenswert ist der weitere Verlauf dieses Falles. Nach neun Tagen fand sich bei demselben Patienten die Zahl der roten Blutkörperchen 1,040.000, ihr Gesamtvolumen 12 %; daraus berechnet das mittlere Volumen der einzelnen Zelle 1053. Das bedeutet also immer noch eine Schwellung, wenn auch die Zahlen sich schon wieder viel mehr der Norm nähern.

Viel zahlreicher ist das Material, das über die Herabsetzung der **Blutkörperchenzahl** und des absoluten und relativen **Hb.-Wertes** vorliegt. Zwar können mathematische Proportionen zwischen der Verminderung dieser Qualitäten und der Höhe des Blutverlustes nicht erwartet werden, wie schon aus Vierordt's Tierversuchen hervorgeht, nach denen die Verminderung der Blutkörperchenzahl relativ geringer, je grösser der Blutverlust ist; aber diese Werte bieten doch den verhältnismässig schärfsten Ausdruck der eingetretenen Veränderungen.

Folgendes einfache Beispiel (F. A. Hoffmann) eines ziemlich reichlichen Aderlasses möge den Ausgangspunkt für unsere Erörterungen bilden:

Einem kräftigen Manne von 84·46 *kg* mit 5,219.000 roten Blutkörperchen im mm^3 und 15·14 Hb. auf 100 *gr* Blut wurden 425 *gr* Blut entzogen. Nach einer halben Stunde war die Blutkörperchenzahl 4,762.000, Hb. 13·63; nach einem Tage 4,681.000 und 13·41. Wird das Blut als der dreizehnte Teil des Körpergewichtes berechnet, so sind 6% der Blutmasse entzogen worden. Die Verminderung der beiden Werte betrug aber schon nach einer halben Stunde circa 10%, um am nächsten Tage noch mehr herabzugehen. Dabei ist natürlich zu bedenken, dass die einzige exact zu messende Grösse der Blutverlust war, während die anderen Zahlen in mehr oder weniger grossen Fehlerbreiten schwanken.

Dass die beiden Werte Haemoglobin und Blutkörperchenzahl ihren niedrigsten Stand nicht unmittelbar nach der Blutung, sondern erst geraume Zeit später erreichen, ist eine vielfach bestätigte Beobachtung, und zwar schreitet die Abnahme um so längere Zeit fort und gelangt zu um so tieferen Werten, je grösser der Blutaustritt war. Das Wesen dieses Vorganges ist klar: Die Aufnahme von körperchen- und haemoglobinfreier Flüssigkeit aus den Geweben in die Blutbahn erfolgt allmählich, die Verdünnung des noch vorhandenen Blutes wird also auch lange nach der Blutung noch fortwährend erhöht, und damit sinken die relativen Zahlen noch mehr. Ferner erklärt sich die nachträgliche Verringerung der Blutkörperchenzahl nach Ehrlich dadurch, dass die gesetzte Hydraemie einen Teil der Erythrocyten, und zwar die empfindlichsten, zur schnellen Abnutzung bringt.

Vermöge der handlicheren und genaueren Methoden liessen sich durch Bestimmungen des Hb. und der Zahl der roten Blutkörperchen die unteren Grenzen feststellen, bis zu welchen diese Werte sinken können, ohne dass der Exitus eintritt. Vierordt gab nach seinen Tierversuchen noch an, dass der Tod schon bei Herabsinken der Blutkörperchenzahl auf 50% eintritt; aber sowohl an Tieren (Buntzen, Gürber), als besonders an Menschen sind viel niedrigere Zahlen und trotzdem Ausgang in Heilung beobachtet. Laache beschreibt mehrere Fälle, wo die Zahl der Blutkörperchen um mehr als 50% sank, darunter einen, dessen Zahl nur noch 32% des Normalen betrug. Béhier sah nach einer Metrorrhagie eine Herabsetzung bis auf 19% der Norm, und dennoch trat völlige Heilung ein. Wohl der niedrigste beobachtete Wert bei einer acuten Anaemie ist bei Hayem zu finden, der bei einer Frau innerhalb 6 Tagen zwei schwere puerperale Blutungen sah und dabei 15 Stunden nach der zweiten Blutung eine Herabsetzung der Blutkörperchenzahl auf etwa 11% der Norm. Die Frau genas dennoch.

Auch der weitere Verlauf der Wiederherstellung prägt sich am schärfsten durch die Zahlen des Haemoglobingehaltes und der roten Blutkörperchen aus. In der Regel erreichen dieselben 1—2 Tage nach der

Blutung ihren niedrigsten Stand, zuweilen etwas später, bis zum 7. Tage; Siegl und Maydl sahen das Minimum bei schweren Blutverlusten sogar erst zwischen dem 5. und 11. Tage sich ausbilden. Dabei erleiden die Zahlen des Haemoglobinwertes einen steileren und auch definitiv grösseren Abfall als die der roten Blutkörperchen. Desgleichen geht mit der Wiedererhöhung der Blutkörperchenzahl durchaus nicht die des Haemoglobin-

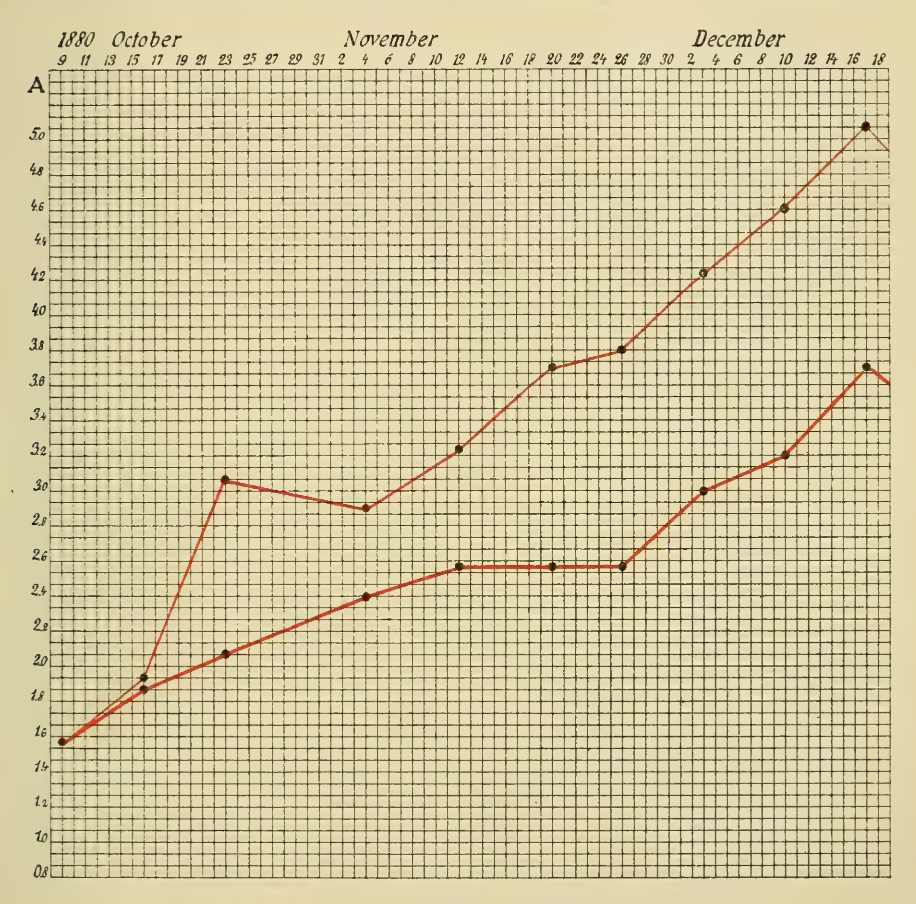


Fig. 1.

gehaltes parallel, sondern letztere bleibt beträchtlich hinter der ersteren zurück. Diese auffällige Erscheinung, für die wir ein Analogon schon bei der Besprechung des Einflusses der Höhenluft auf die Blutbildung gesehen haben (s. Teil I, S. 7), ist mit anderen Worten so auszudrücken, dass von den im Stadium der Restitution entstandenen Blutkörperchen jedes einzelne nicht den vollen Haemoglobinwert des normalen Blutkörperchens hat. Zum Teil kann dies seine Erklärung darin finden, dass eine grosse

Zahl der Blutkörperchen nicht die volle Grösse der normalen hat, dass sogar fast regelmässig viel kleinere Formen, bis zu Mikrocyten (s. unten) vorkommen. Völlig ausreichend ist diese Erklärung aber nicht, weil zuweilen die Mikrocytenbildung auch vermisst wird (Laache). Man muss dann mit diesem Autor annehmen, dass die von den blutbildenden Organen in die Bahn geworfenen Scheiben von vorneherein haemoglobinärmer sind als die normalen.

Laache hat diesen Vorgang in einer sehr instructiven Curve (s. Fig. 1) veranschaulicht. Dieselbe bezieht sich auf eine sehr schwere Anaemie, die bei einem vorher gesunden 16jährigen Mädchen durch eine complicierte Unterschenkelfractur herbeigeführt wurde. Die dünne Linie zeigt das allmähliche Anwachsen der Zahl der roten Blutkörperchen von 1·4 Millionen zur Norm innerhalb circa zweier Monate an; die dicke Linie zeigt den Wert dieser Blutkörperchen, ausgedrückt in Zahlen normaler Blutkörperchen. Es sind also z. B. am 16. December zwar 5·2 Millionen roter Blutkörperchen im mm^3 gefunden; dieselben sind jedoch so haemoglobinarm, dass sie in ihrem Gesamtwerte nur 3·6 Millionen normaler Blutscheiben entsprechen. Es bleibt also die Haemoglobinneubildung beträchtlich hinter der Erneuerung der Blutkörperchenanzahl zurück.

Auch **das morphologische Verhalten der Blutzellen** erfährt nach einer acuten Haemorrhagie beachtenswerte Veränderungen. Was zunächst die **Erythrocyten** anbelangt, so wird man wohl nach jedem stärkeren Blutverlust, wenn man das Blut häufig genug, täglich ein- bis zweimal, untersucht, Normoblasten auftreten sehen, und zwar in der Zeit vom zweiten oder dritten Tage ab bis zur Vollendung der Regeneration. Meist sind nicht allzuviel von ihnen in die Blutbahn geworfen, so dass sie bei nicht regelmässiger oder flüchtiger Untersuchung leicht übersehen werden. In mehreren Fällen, die aber im übrigen nicht als etwas Besonderes charakterisiert sind, treten jedoch Normoblasten in ungemein grosser Zahl auf, so dass in jedem Gesichtsfelde des Trockenpraeparates einer erscheint; in seltenen Fällen betragen sie sogar einen erheblichen Bruchteil sämtlicher Erythrocyten. Da das Auftreten der Normoblasten ein vorübergehendes Phaenomen ist, kommt es zweifellos viel häufiger vor, als es zur Beobachtung gelangt, und verdient mit Recht, dass ihm eine entscheidende Bedeutung für die Regeneration beigelegt wird, wie es seitens neuerer Autoren geschehen ist. Zuerst beobachtete v. Noorden, dass an das massenhafte Erscheinen von Normoblasten sich unmittelbar eine ganz wesentliche Erhöhung der Blutkörperchenzahl anschloss („Blutkrise“, s. Taf. I, Abbildung Nr. 1). — In einigen seltenen Fällen von traumatischer Anaemie sieht man auch Mikroblasten im Blute erscheinen.

Nach leichten und mittelschweren Blutungen findet man schon innerhalb der ersten 24 Stunden Polychromatophilie der roten Scheiben, die entsprechend dem übrigen Verlaufe der Wiederherstellung in längerer

oder kürzerer Frist wieder völlig verschwindet. Gerade das Auftreten der Polychromatophilie bei der acuten posthaemorrhagischen Anaemie macht es wahrscheinlich (Ehrlich), dass sie eine Degeneration der Scheiben bedeutet, die wohl unter dem Einflusse der veränderten chemischen Beschaffenheit des Blutes zu stande kommt. Im übrigen zeigen die einzelnen Scheiben keine nennenswerte Verarmung an Haemoglobin; nur selten trifft man Pessarformen in acuten Zuständen an.

Der Befund von Poikilocyten und Mikrocyten, die ebenfalls schon einen bis zwei Tage nach dem Blutverlust auftreten können, ist häufig recht hohen Grades, aber kein durchaus regelmässiger (Laache).

Im Durchschnitt werden die Dimensionen der roten Blutkörperchen nach einem Blutverlust sogar grösser, wie aus den Versuchen von Erb, Manassëin, Tschudnowsky hervorgeht. Wenn diese „acute Schwellung" (Herz) im mikroskopischen Bilde sich nicht sehr deutlich kundgiebt, so liegt dies daran, dass dabei nicht der Flächendurchmesser eine Vergrösserung erfahren hat. Dagegen ist der Höhendurchmesser offenbar grösser geworden, denn es bedarf grosser Excursionen der Mikrometerschraube, um einmal auf die Höhe, dann auf den Grund der Delle einzustellen.

Auch das Verhalten der **weissen Blutkörperchen** zieht im Verlaufe der acuten Anaemie unsere Aufmerksamkeit auf sich. In der Mehrzahl der Fälle, aber durchaus nicht ganz constant, beobachten wir, oft schon unmittelbar nach der Blutung, eine anfänglich relative, dann auch absolute Vermehrung der polynucleären, neutrophilen Leucocyten. Aus den zahlreichen klinischen und experimentellen Beobachtungen über diesen Gegenstand — Lyon, Malassez, Buntzen, Vierordt, Hühnerfauth, Kronecker, Erb, Rieder — lässt sich aber noch keine Gesetzmässigkeit in diesem Verhalten erkennen. Von einer deutlichen Verminderung der weissen Blutkörperchen an kommen alle Grade der Leucocytose bis zu so starker Hyperleucocytose vor, dass dem flüchtigen Blick zuweilen eine Leukaemie vorzuliegen scheint, zumal wenn gleichzeitig Normoblasten im Blute vorkommen.

Tritt eine Hyperleucocytose bei der acuten Anaemie auf, so ist sie nur von kurzer Dauer; mit der Herstellung der Normalzahlen der roten Blutkörperchen und des Haemoglobingehaltes ist sie in der Regel beendigt.

In einer kleinen Zahl von Fällen ist das Verhältnis der einzelnen weissen Formen zu Gunsten der Lymphocyten verschoben, was sich ungezwungen aus der lebhaft gesteigerten Lymphcirculation erklärt.

Einen etwas abweichenden, aber höchst bemerkenswerten Befund konnte ich bei einem Patienten erheben, der einen mittelschweren Blutverlust durch ein Trauma (Leberverletzung) erlitten hatte. Präparate, die 6 Tage nach dem Unfalle angefertigt wurden, zeigten neben ziemlich starker Poikilocytose und vereinzelten Normoblasten eine grosse Zahl von

Myelocyten, die bei einem Verhältnisse der weissen Blutkörperchen zu den roten von 1 : 650 den starken Anteil von 13·7 % aller weissen ausmachte. Schon 3 Tage darnach war keine Spur von Myelocyten im Blute mehr vorhanden; von einem Normoblasten abgesehen, fand sich überhaupt nichts Abnormes mehr.

Zu erwähnen ist ferner eine überaus seltene Erscheinung, die Ehrlich in einem schweren Falle von posthaemorrhagischer Anaemie beobachtete: die polynucleären Zellen waren völlig frei von Granulis. Ehrlich erklärte dieses Phaenomen damit, dass hier der Organismus seine Fähigkeit, die neutrophile Substanz zu producieren, unter dem Einflusse des schweren Blutverlustes verloren habe.

Die oben erwähnte posthaemorrhagische Leucocytose hat verschiedene Deutung erfahren. Nach Virchow ist die Vermehrung der weissen Blutkörperchen schon darauf zurückzuführen, dass sie vermöge ihrer Klebrigkeit die Gefässe nicht so leicht verlassen. Es liegt ferner auf der Hand, dass die erste Folge des Blutverlustes, nämlich die Verdünnung des zurückbleibenden Blutes durch den noch an farblosen Zellen reichen, von Erythrocyten freien Lymph- und Chylussaft, die Proportionen der weissen und roten Zellen zu Gunsten der ersteren beeinflussen muss. Ehrlich sieht in der posthaemorrhagischen Hyperleucocytose den Ausdruck einer Knochenmarkreizung. Im allgemeinen mag jeder der genannten Factoren an dem Zustandekommen der Leucocytenvermehrung beteiligt sein; besondere Fälle, wie der oben erwähnte, in denen Myelocyten reichlich im Blute auftraten, sind nur durch Ehrlich's Hypothese erklärlich.

Eine weitere bedeutsame und für manche spontane Blutstillung wohl entscheidende Veränderung, die das Blut unmittelbar durch die Blutung erfährt, ist die **Erhöhung seiner Gerinnbarkeit.** Nach E. Freund's Angaben beschleunigte sich die Gerinnungszeit bei der Verblutung eines Tieres von 9 zu 3 Minuten. Schon an anderer Stelle haben wir hervorgehoben, dass mit dieser Thatsache Hayem's Beobachtung in enger Beziehung steht, dass die Blutplättchen bei der posthaemorrhagischen Anaemie besonders stark vermehrt sind. — —

Hier muss ferner die Veränderung des **Knochenmarkes,** namentlich der grossen Röhrenknochen, erwähnt werden, welche dasselbe unter dem Einflusse grösserer Blutverluste erfährt. Aus Tierversuchen (Litten und Orth) und aus gelegentlichen Obductionen wissen wir, dass wenige Tage nach der Haemorrhagie das Fettmark in rotes Mark umgewandelt ist und enorme Mengen kernhaltiger roter Blutkörperchen, und zwar Normoblasten, enthält. Diese Veränderung giebt den Schlüssel zu den eben erwähnten klinisch constatierbaren morphologischen Anomalien des Blutes: dem Auftreten von Normoblasten und der gelegentlichen Hyperleucocytose.

2. Veränderungen des Allgemeinzustandes und einzelner Organe.

Die geschilderten Veränderungen des Blutes prägen dem allgemeinen Krankheitsbilde das auffälligste Symptom auf: die Blässe **der Haut und der Schleimhäute.** Diese hat bei den acuten anaemischen Zuständen etwas Eigenthümliches, was sie sehr wohl von der Blässe bei chronischen Zuständen, nicht etwa nur graduell, sondern geradezu qualitativ, unterscheiden lässt. Die Farbe ist nicht wie bei letzteren mehr ins Gelbliche spielend, sondern ist eher als weisslich zu bezeichnen und gleicht z. B. viel mehr der Farbenveränderung, die wir bei schweren psychischen Erschütterungen: Schreck, Furcht und ähnlichem beobachten können. Selbst Blutungen bei vorher schon anaemischen und sehr blassen Personen — z. B. eine Magen- oder Duodenalblutung bei einer Chlorotischen — können durch diesen Umschlag in der Hautfärbung die Aufmerksamkeit auf sich lenken.

Auf die Hydraemie muss die Neigung zu leichten Ödemen, besonders der Malleolarregion, zurückgeführt werden. Dieselben treten auch bei Horizontallage auf, sind jedoch fast immer zu beobachten, wenn mit der Wiederkehr des Kräftegefühls der Patient die ersten Male wieder steht und geht. Sicherlich sind diese Ödeme völlig unabhängig von einer etwaigen Albuminurie, denn sie treten auch auf, ohne dass eine Spur von Eiweiss im Urin nachzuweisen ist. Ob man mit Cohnheim eine Durchlässigkeit der Gefässe als Ursache der Anschwellungen anschuldigen soll, oder ob lediglich die abnorme chemische Zusammensetzung des Blutes andere Transsudationsbedingungen schafft, ist nicht mit Sicherheit zu sagen.

Nach sehr schweren Blutverlusten hat zuerst Fischl, später Quincke und viele andere **Albuminurie** beschrieben. Eine solche tritt in seltenen Fällen mehrere Stunden nach der Blutung ein und erreicht ziemlich hohe Grade. Im mikroskopischen Bild des Harnsedimentes sieht man nur vereinzelte hyaline Cylinder und Nierenepithelien, jedoch keinerlei Zeichen einer Nierenentzündung. Gelegentlich der Obduction eines Patienten, der mehreren innerhalb 20 Stunden erfolgten Blutungen unmittelbar erlag und starken Eiweissgehalt im Urin gezeigt hatte, konnte Quincke nachweisen, dass die Nierenepithelien dabei völlig unversehrt geblieben waren. Trotzdem kann man die abnorme Eiweissausscheidung darauf zurückführen, dass die Nierenepithelien durch die schwere Circulationsstörung und die mangelhafte Versorgung mit Blut Laesionen erlitten haben, die nur mikroskopisch nicht nachweisbar sind. Auch die wässerige Beschaffenheit des Blutes schafft andere Diffusionsverhältnisse, die den abnormen Übertritt von Eiweiss in die Harncanälchen bedingen können. Ja es mag vielleicht

auch, wie Quincke hervorhebt, das aus den Gewebssäften in das Blut übertretende eiweisshaltige Material mit dem Serumeiweiss nicht völlig identisch sein und deshalb zu einer Nierenreizung und abnormen Durchlässigkeit der Niere führen.

Von dieser zuweilen auftretenden Albuminurie abgesehen, findet man im Harn bei traumatischer Anaemie keine abnormen Bestandteile. Er ist sehr hell, und seine Tagesmenge ist in der Regel vermehrt, was aber natürlich nicht auf den Krankheitsprocess als solchen, sondern nur auf den fast regelmässig sehr grossen Durst und die reichliche Flüssigkeitszufuhr zurückzuführen ist.

Die Beeinflussung, welche die **Stoffwechselvorgänge** durch acute Bluteinbusse erfahren, ist Gegenstand zahlreicher experimenteller Untersuchungen gewesen. Auf Grund früherer Versuche von Bauer nahm man lange an, dass die **Oxydationsvorgänge** bei der acuten Anaemie herabgesetzt seien. Jedoch haben weitere Tierexperimente (Gürber) den Beweis erbracht, dass der Sauerstoffverbrauch selbst nach schwerem Blutverlust kein geringerer ist als beim Gesunden, so lange überhaupt noch die physikalischen Voraussetzungen für den Kreislauf erhalten bleiben oder durch eine geeignete Ersatzflüssigkeit wieder gewonnen sind. v. Jürgensen hat darauf aufmerksam gemacht, dass bei der absoluten Verminderung an functionsfähigem Haemoglobin der Organismus sich auf der physiologischen Höhe seiner Leistung dadurch erhält, dass die Atemfrequenz erhöht, das Herz energischer in Anspruch genommen wird. F. Kraus hat dagegen in seinen umfangreichen Versuchen gesehen, dass nicht die Frequenz, sondern die Tiefe der Atmung bei anaemischen Individuen eine durchschnittliche Erhöhung erfährt.

Zu diesen beiden Factoren kommt dann noch die schon mehrfach mit dem Hinweis auf diesen Punkt erwähnte Poikilocytose, welche das vorhandene Haemoglobin zweckmässig so anordnet, dass es eine vergrösserte Oberfläche erhält und so den grösseren Ansprüchen bezüglich des Sauerstoffverbrauches eher gerecht wird.

Auch in betreff des **Eiweisszerfalles** in der acuten Anaemie bestehen zur Zeit noch lebhafte Widersprüche. Bauer fand, dass bei einem Hunde nach starker Blutentziehung die Stickstoffausscheidung um 30 und mehr Procent anstieg, und Kolisch berichtet über einen Fall von schwerer posthaemorrhagischer Anaemie bei Ulcus ventriculi, in welchem eine sehr starke Vermehrung der Stickstoffausscheidung, etwa um das dreifache des Hungerwertes, nachweisbar war; nach Kolisch's Citat hat Neusser in einem ähnlichen Fall sogar das fünf- bis sechsfache des Harnstickstoffes gefunden. v. Noorden erwähnt jedoch zwei Fälle schwerer, lebensgefährlicher Magenblutungen, die weder am Tage der Blutung, noch in

der nachfolgenden Zeit wesentlich mehr Stickstoff ausschieden, als dem Hungerzustande der Kranken entsprach.

Bei allen Formen hochgradiger oder lang andauernder Anaemie, insbesondere auch bei Anaemie nach schwerem einmaligen oder wiederholtem Blutverluste werden **Verfettungen,** namentlich im Circulationsapparat, beobachtet (Ponfick). In leichten Fällen sind es die Bindegewebszellen der Intima der grösseren Arterien und des Endocardiums, in schweren Fällen der Herzmuskel selbst, die von der fettigen Entartung betroffen werden. Perl fand bei Hunden nach seltenen grossen Aderlässen, dass die Musculatur des Herzens, namentlich der linksseitigen Papillarmuskeln, teilweise gar keine Querstreifung mehr zeigte, und dass das Sarkolemm von Fetttröpfchen erfüllt war. In Fällen, bei denen der schwere Blutverlust nicht unmittelbar, sondern erst nach einigen Tagen zum Tode geführt hatte, finden sich ausserdem noch in den Capillaren, besonders des Gehirns, in den Drüsenzellen der Leber, des Magens, in den Epithelien der Nierenrinde mehr minder schwere, fettige Degeneration.

Die älteren Autoren erklärten die Verfettung damit, dass sie sie auf die bei der Anaemie angeblich stark herabgesetzten Oxydationsvorgänge zurückführten. Nun haben zwar die neueren Untersuchungen (Kraus, Thiele und Nehring) übereinstimmend nicht nur die Verminderung des O-Verbrauches in anaemischen Zuständen bestritten, sondern sogar eine Erhöhung derselben im Vergleiche zur Norm nachgewiesen; aber es wäre voreilig, deshalb die obige Erklärung fallen zu lassen, bevor eine andere ungezwungene gegeben ist. Denn die Zahlen, über die wir bisher verfügen, sind aus dem Gaswechsel des Gesamtorganismus gewonnen, und in ihnen ist der Einfluss des absolut sehr geringen O-Verbrauches einzelner Organe nicht erkennbar, und selbst die grössten Schwankungen in diesem können noch keinen erkennbaren Ausschlag in der Gesamtzahl hervorrufen.

Dass in den Zuständen schwerer acuter Anaemie das Herz und die Gefässe eine Sonderstellung einnehmen müssen, geht schon daraus hervor, dass hierbei die Function aller übrigen Organe sehr darniederliegt, zum Teil fast ganz aufgehoben ist. Nur das Kreislaufsystem kann seine Thätigkeit nicht unterbrechen, ja die Summe seiner Kraftleistungen kann im Vergleiche zur Norm erhöht sein. Der Organismus im ganzen kann also ausreichend versorgt, dabei aber die Atmung einzelner Teile unzureichend sein. Eine analoge Erscheinung, für die dieselbe Erklärung zutreffend ist, bieten die Augenmuskeln, von denen E. Fränkel bei perniciöser Anaemie nachweisen konnte, dass sie in derselben Weise wie die Herzmusculatur anatomisch entarten können.

Vielleicht als eine Folge der Verfettung der Intima der Gefässe ist eine entschiedene **Neigung zu spontanen Blutungen** anzusehen. Vor

allem sind es Blutungen des Zahnfleisches, Nasenbluten, Uterinblutungen, Netzhautblutungen, die zu schweren Zwischenfällen führen und auch die allgemeine Wiederherstellung sehr hintanhalten können.

Wenn wir die Beeinflussung, welche der **Kreislauf** durch die acute Anaemie erfährt, betrachten wollen, so müssen wir mit einigen Worten die durch die Blutung selbst unmittelbar erzeugten Störungen der Circulation skizzieren. Beobachtungen am Menschen hierüber sind naturgemäss nur in den engsten Grenzen gehalten; aber sorgfältige Tierversuche haben uns ausreichend belehrt, dass bei der schnellen Entziehung eines grösseren Quantums Blut der Arteriendruck rapid sinkt; der Puls wird klein und unterdrückbar. Steht die Blutung aber, so wird der Arteriendruck schon nach wenig Minuten wieder normal, und nach Cohnheim überstehen Hunde den Verlust von mehr als ein Viertel der gesamten Blutmenge ohne eine bleibende Erniedrigung ihres Arteriendruckes. Es liegt darin eine grossartige Fähigkeit der Selbstregulierung, die wir uns so vorzustellen haben, dass das vasomotorische Centrum, durch die Anaemie leicht erregbar, den zur Circulation des restierenden Blutes nothwendigen Druck durch erhöhte Contraction der Gefässe wiederherstellt. Wird aber durch die Zufuhr von Gewebsflüssigkeit der Inhalt des Gefässsystems wieder auf das ursprüngliche Mass gebracht — ein Vorgang, der, wie oben geschildert, sich sehr schnell vollzieht — so wird mit der Wiedererweiterung der Gefässe auch ihre Spannung der alten sich nähern.

Auch nach dem Ablauf der Blutung, während des ausgebildeten anaemischen Zustandes, sind einige Anomalien der Kreislaufmechanik zu bemerken, die schon durch eine genaue Prüfung des Pulses festgestellt werden können. Oben ist auf die Schädigung hingewiesen, die das Herz durch schwere Blutverluste erleidet, indem es darnach einer höheren oder geringeren Verfettung des Muskels verfällt. Die anatomischen Veränderungen machen es verständlich, wenn die Symptome einer ausgesprochenen Debilitas cordis, welche sich unmittelbar an die Krankheitsveranlassung anschliesst, längere Zeit fortbestehen und noch Erscheinungen machen, wenn die Störungen der Blutzusammensetzung schon völlig ausgeglichen sind. Die ganze Herzaction ist eine schwächere; die Herztöne sind leise, häufig durch die charakteristischen accidentellen Geräusche verunreinigt oder ersetzt. Der Puls bleibt wochenlang sehr weich, selbst wenn er seine normale Grösse wiedererlangt hat. Besonders charakteristisch ist aber der häufige und leichte Wechsel in der Frequenz. In den ersten Tagen nach der Blutung kann selbst schon eine energische ausgiebige Bewegung im Bette heftige Herzpalpitationen erzeugen und die Frequenz des Pulses plötzlich emporschnellen lassen; in den späteren Stadien werden noch durch relativ geringfügige Anlässe, z. B. durch den Wechsel zwischen Liegen und Sitzen, durch eine Stuhlentleerung oder selbst durch unbedeutende psy-

chische Einflüsse dieselben Wirkungen erzeugt, zuweilen sogar collapsähnliche Zustände herbeigeführt. Es ist dies ein Verhalten, welches ausserordentlich an das in der Reconvalescenz mancher Infectionskrankheiten, namentlich der toxisch wirkenden, erinnert; und ebenso wie z. B. nach einer Diphtherie, nach einem Typhus abdominalis kommen auch nach schweren Blutungen traurige Fälle vor, wo der Genesende in dem Gefühl völlig wiedererlangter Kraft und Gesundheit sich eine grosse Muskelanstrengung, wie z. B. das erste Aufstehen aus dem Bette, zu früh zutraut und einer Herzlähmung jäh erliegt (Immermann).

Auch die Leistungsfähigkeit der **Verdauungsorgane** ist nach schwerer Haemorrhagie auf ein geringstes Maass gebracht. Unmittelbar nach dem Austritt des Blutes aus den Gefässen pflegt ein brennender Durst sich einzustellen, dessen Befriedigung gleichzeitig den Verlust an Flüssigkeit, den der Körper erlitten hat, decken hilft. Dagegen liegt die Esslust anfänglich ganz darnieder, und auch die Fähigkeit, Nahrungsmittel, zumal feste, aufzunehmen, hat starke Einbusse erlitten, so dass die Zufuhr der Nahrung, sowohl bezüglich der Menge, als der Art und Beschaffenheit, die sorgfältigste Überwachung beansprucht. Diese muss in dem weiteren Verlaufe der Genesung noch genauer geübt werden, weil sich bald ein wahrer Heisshunger einzustellen pflegt, der den Patienten verleitet, seinen Verdauungsorganen über ihre Fähigkeit weit hinausgehende Aufgaben zu stellen. Manasseïn hat experimentell festgestellt, dass bei Tieren, denen er innerhalb vier Tagen die Hälfte bis ein Drittel der Gesamtblutmenge durch wiederholte Aderlässe entzogen hatte, der natürliche Magensaft erheblich schlechter verdaut, als der Saft dieser Tiere im normalen Zustande; durch Hinzufügen von Salzsäure konnte er jedoch die verdauende Kraft des ersten der des zweiten gleichmachen. Bei der grossen Schonung, welcher acut Anaemische dringend bedürftig sind, sind die klinischen Beobachtungen natürlich äusserst spärlich. Kolisch hat vor kurzem eine derartige Untersuchung bei einem Patienten mit einer schweren subacuten posthaemorrhagischen Anaemie, die zum Tode führte, gemacht und reichlich freie Salzsäure im Magensaft gefunden.

Über die Resorptionsthätigkeit des Darmes bei acuter Anaemie liegen aus dem angeführten Grunde exacte Untersuchungen nicht vor; doch ist aus dem klinischen Verlauf bei vorher Gesunden, aus der ausserordentlich schnellen Wiedererlangung der Kraft anzunehmen, dass die aufgenommene Nahrung vollkommen verwertet wird. — —

Im Bereiche des **Centralnervensystems** hat jüngst Scagliosi anatomische Veränderungen beobachten können, die nach dem Krankheitsberichte sehr wohl als Folgen eines schweren Blutverlustes angesehen werden können. Es handelte sich um eine Schwangere, welche mit

Unterbrechungen circa 30 Tage hintereinander schwere Blutverluste erlitten hatte und während des Partus zugrunde gieng. Es fanden sich im Gehirn Zerfall und Auflösung der Nissl'schen Körperchen; im Rückenmark, besonders in den Vorderhörnern, erhebliche Atrophie der Ganglienzellen, Vergrösserung und verminderte Färbbarkeit der Nissl'schen Zellkörperchen. Über klinische Erscheinungen, die den anatomischen Veränderungen entsprächen, berichtet Scagliosi nichts.

Dass schon während einer heftigen Blutung, und zwar als höchst bedrohliches, meistens terminales Symptom **Hallucinationen und Delirien** auftreten können, ist bei der Schilderung der Verblutung hervorgehoben und ihre Entstehung mit der Anaemie des Gehirns in Verbindung gebracht worden. Dagegen finden sich in der Literatur keine Angaben über dauernde, ungeheilt gebliebene Psychosen, die mit Sicherheit als ausschliessliche Folge eines schweren Blutverlustes anzusehen sind (Krafft-Ebing).

Hallervorden sah in mehreren Fällen eine acute Anaemie von vorübergehenden **Sprachstörungen** begleitet, die nach seiner Schilderung mit Recht von ihm auf den Blutverlust selbst, nicht auf etwaige Nebenumstände, wie Schreck, Gefässzerreissungen u. a., bezogen werden müssen.

Die Sprache der Betroffenen war anarthrisch und glich dem Sprechen von Berauschten oder Bulbärparalytischen. Die damit verbundene Aphasie war sowohl eine motorische als eine sensorische. Besonders charakteristisch nennt Hallervorden es, dass die Intensität dieser Erscheinungen von der Körperhaltung oder dem augenblicklichen Ermüdungszustande abhängig ist. Man kann diese Störungen wohl am einfachsten in der Anaemie der Kerne in der Medulla oblongata, beziehungsweise der Hirnrinde, begründet sehen. Die Störungen scheinen eine absolut günstige Prognose zu bieten.

Eine ziemlich seltene Folge starken Blutverlustes sind Neuralgieen, die besonders im Bereiche der Hirnnerven beobachtet werden und äusserst hochgradig und hartnäckig sind.

Wie bei allen anaemischen Zuständen nehmen auch bei den posthaemorrhagischen die **Complicationen von seiten des Auges** eine hervorragende Stellung ein. Knies betont zwar, dass Amblyopie und Amaurose nach Blutverlusten bei sonst völlig Gesunden nicht eintreten, sondern sagt, es sei dafür ausser der Blutung noch ein besonders begünstigender Factor erforderlich. Zur Erläuterung hebt er hervor, dass im ganzen Feldzuge 1870/71 nicht ein einziger derartiger Fall vorgekommen sei. Immerhin sind die Beobachtungen nicht so selten, und einen auffallend hohen Anteil hieran haben Blutungen im Bereiche des Darmcanals, namentlich Haematemesis. Über den Mechanismus des Eintrittes solcher Sehstörungen können wir uns ein klares Bild machen. Wenn näm-

lich der Blutdruck in dem ganzen Gefässsystem plötzlich stark sinkt, der davon unabhängige intraoculäre Druck aber auf seiner Höhe bleibt, so erschwert dies naturgemäss die Blutzufuhr zur Netzhaut. Daraus können schon augenblickliche Sehstörungen („Schwarzsehen") hervorgehen, die mit der schnellen Wiederherstellung des allgemeinen Blutdruckes auch wieder verschwinden. Bleibt aber die Blutzufuhr zur Netzhaut längere Zeit wesentlich gestört, so treten, wenn schon vorher eine Gefässerkrankung im Sehnerven bestand, entweder bald, in der Regel erst einige Tage nachher, schwere ein- oder doppelseitige Sehstörungen bis zu völliger Erblindung auf. Dass die Sehstörungen häufig nicht unmittelbar, sondern oft erst acht und mehr Tage nach dem Blutverlust eintreten, ist so zu erklären, dass während der beschriebenen Ischaemie Entartungen der überaus empfindlichen Gefässwände zu stande kommen; namentlich wohl dann, wenn sie schon vorher nicht ganz intact waren. Bei Wiederherstellung des Blutdruckes kommt es dann zu Continuitätstrennungen und zu Blutungen (Knies).

Der Spiegelbefund kann selbst bei völliger Erblindung negativ sein, oder man findet nur die Pupille blass; nach Schmidt-Rimpler zeigt sich in frisch untersuchten Fällen regelmässig das Bild der Neuritis, bisweilen auch Neuroretinitis, mit vereinzelten Haemorrhagien. Geht die Blindheit nicht zurück, so kommt es zur Sehnervenatrophie. Hirschberg, Rothmann beschreiben in derartigen Fällen ein zartes Ödem rings um den Sehnerv. — Schmidt-Rimpler berichtet in Bd. XXI dieses Handbuches auch über Glaskörperblutungen nach heftiger Epistaxis.

Die Prognose der Sehstörungen nach Blutungen ist sehr zweifelhaft und keinesfalls direct abhängig von dem Grade der Blutung. Oft sind auch die totalen Erblindungen nur vorübergehend, wenn sie auch leichtere Störungen für die Dauer zurücklassen. Doch sind Fälle von unheilbarer Erblindung oder bleibender schwerer Amblyopie häufig genug beobachtet.

c) Diagnose.

Irgendwelche Schwierigkeiten kann die Diagnose einer schweren acuten Anaemie nicht bieten. Die Aufgabe, bei inneren Blutungen, deren Hauptsymptome nicht die Anaemie, sondern die localen Störungen bieten, den Sitz der Blutung zu ermitteln, ist nicht an dieser Stelle zu lösen; hier handelt es sich lediglich um die Erkenntnis des anaemischen Zustandes als solchen. Auf diesen weisen so augenfällige Symptome hin: die allgemeine Schwäche und Blässe, die Kleinheit, Weichheit und wechselnde Frequenz des Pulses, die Neigung zu Ohnmachten, dass nur der grössten Unerfahrenheit oder Unachtsamkeit das Bestehen einer schweren inneren Blutung entgehen kann. Differentialdiagnostisch könnten allen-

falls acute Anomalien der Blutverteilung, wie sie am häufigsten unter mannigfachen nervösen Einflüssen entstehen, in Betracht kommen, namentlich Schreck, Angst und schwere seelische Erschütterungen; ferner können Excesse in baccho et venere so hochgradige Veränderungen der Blutverteilung zur Folge haben, dass der Gedanke an eine wahre Anaemie auftauchen kann („vasculäre Anaemie“, Quincke). Eine genauere Untersuchung, besonders die Feststellung einer ungestörten Herzaction, eines Pulses von guter Weite und Spannung, vor allem die rasche Vergänglichkeit der genannten Symptome leiten dann auf den richtigen Weg. Eine morphologische Untersuchung des Blutes würde in solchen Fällen keine Entscheidung abgeben können, weil die der acuten Anaemie eigenthümlichen histologischen Veränderungen erst nach frühestens 24 Stunden zu constatieren sind. Nützlicher könnte gelegentlich die Feststellung der Blutkörperchenzahl und des Hb.-Gehaltes sein; denn eine jenen schweren Allgemeinerscheinungen entsprechende Blutbeschaffenheit müsste ziemlich niedrige Zahlen für beide aufweisen, während bei lediglich abnormer Blutverteilung beide Zahlen annähernd normal sein müssen.

d) Prognose.

Der Ausgang einer acuten posthaemorrhagischen Anaemie bei vorher ganz gesunden, kräftigen Individuen ist fast immer eine völlige Wiederherstellung, ja man kann zuweilen, ähnlich wie nach acuten Infectionskrankheiten, beobachten, dass nach vollendeter Genesung der Körper blühender und kräftiger wird, als er vor der Blutung war.

Für die Möglichkeit einer Wiederherstellung ist in erster Reihe naturgemäss die Veranlassung massgebend, welche die Blutung herbeigeführt hat, beziehungsweise die mit ihr verknüpften Complicationen. Ist die Anaemie die Folge eines Traumas, welches an und für sich der Heilung keine Schwierigkeiten bereitet, so geht auch die Wiederherstellung der normalen Blutzusammensetzung und normalen Blutung glatt von statten. Jede Complication, sei sie schon in der die Blutung herbeiführenden Veranlassung gegeben, sei sie erst eine Folge derselben, hemmt auch den Verlauf der Reparation des Blutes oder verhindert sie ganz und gar.

Von besonderer praktischer Wichtigkeit und mit Aufmerksamkeit von vielen Forschern studiert, namentlich den Chirurgen in Rücksicht auf die Blutverluste bei den Operationen, ist die Frage, wie gross der Blutverlust sein darf, um überhaupt noch die Möglichkeit einer Wiederherstellung erwarten zu lassen. Das hierüber gesammelte Material giebt natürlich keine exacten Zahlen, zumal gerade in diesem Punkte eine Übertragung der Tierversuche auf die Menschen nicht statthaft ist. Denn

schon bei den verschiedenen Tierarten sehen wir eine ausserordentlich verschiedene Widerstandsfähigkeit gegen Blutverluste. Der beste, wenn auch ein immer noch sehr ungenügender Massstab, um die verschiedenen Fälle miteinander vergleichen zu können, dürfte nicht die Menge des verloren gegangenen Blutes, sondern die Zahl der roten Blutkörperchen im mm^3 des zurückgebliebenen sein. Im allgemeinen nimmt man an, dass der gesunde Mensch die Hälfte seines Blutes und darüber acut verlieren kann, ohne der Möglichkeit einer Wiederherstellung beraubt zu werden. Die Zahl der roten Blutkörperchen kann in noch stärkerem Procentverhältnis absinken; so berichtet, wie schon a. a. O. erwähnt, Hayem von einem Fall, wo die Zahl der roten Blutkörperchen acut auf 11 % des Normalen gesunken war und dennoch Heilung eintrat.

Je nach der Grösse des Blutverlustes ist auch die Dauer, welche die Regeneration des Blutes beansprucht, eine verschieden grosse. Wie lange Zeit vergeht, bis Haemoglobin und Blutkörperchenzahl wieder die normalen Werte erreichen, ist in erster Reihe von der Menge des verloren gegangenen Blutes abhängig. Ausserdem spielen gerade in dieser Frage individuelle Verschiedenheiten und der Status vor der Haemorrhagie eine entscheidende Rolle. Individuen in der Blüte der Jahre und in völliger Gesundheit ersetzen Blutverluste, die ein Drittel bis zur Hälfte ihrer Gesamtblutmenge betragen haben, in wenig Wochen, während schwächliche, kränkliche Personen oder Greise ebensoviele Monate dazu nöthig haben. Buntzen giebt hierüber ausführliche Zahlen: In einem Falle, wo die Verminderung der roten Blutkörperchen 23 % betrug, nahm die Regeneration 8 Tage in Anspruch, bei 29 % Verminderung in einem Falle 10, in einem anderen 13 Tage; bei einem Verlust von 39 % verflossen bis zur völligen Regeneration 34 Tage.

Ein Unterschied der Geschlechter scheint in dieser Beziehung nicht zu bestehen; keinesfalls hat die in viele Lehrbücher übergegangene Behauptung Gültigkeit, dass das weibliche Geschlecht eine grössere Toleranz gegenüber grossen Blutverlusten besitzt; eher liesse sich aus Bierfreund's Tabellen das Gegenteil herauslesen.

Neugeborene bedürfen nach Schiff einer ausserordentlich langen Zeit zum Wiederersatz von Hb. und Blutkörperchengehalt. Einige Krankheiten, insbesondere Tuberculose und maligne Tumoren, hemmen nach Bierfreund die Regeneration sehr stark, während bemerkenswerterweise tertiäre Syphilis und benigne Tumoren eine völlig normale Regeneration gestatten.

Im Hinblicke auf manche therapeutische Bestrebungen wohl zu beachten ist die durch Bierfreund festgestellte Thatsache, dass die Restitution des Blutes nicht schneller, aber auch nicht langsamer erfolgt, wenn die Blutung subcutan, in die Gewebe hinein, geschehen war, als

wenn sie sich nach aussen ergossen hatte. Ist der Bluterguss ungünstig localisiert, z. B. intraperitoneal, so ist hiervon eher eine Hemmung als eine Begünstigung der Genesung zu erwarten.

Mehrere klinische Beobachtungen, besonders aber Experimente, haben gezeigt, dass nach nicht zu starkem Blutverlust aus den Regenerationsvorgängen sogar eine Erhöhung der Blutkörperchenzahl gegen die Anfangszahl resultieren kann.

So günstig im allgemeinen auch die Prognose der acuten Anaemien ist, so werden manchmal doch uncomplicierte Fälle beobachtet, wo keine völlige Wiederherstellung erfolgt und eine chronische Anaemie sich herausbildet. Das sind Fälle, wo die Blutung den Patienten in die äusserste Lebensgefahr gebracht und mit dem gesamten Organismus auch die blutbildenden Organe so schwer erschöpft hatte, dass sie ihre volle Functionsfähigkeit nicht wieder erlangen. In dem Capitel über die progressive perniciöse Anaemie wird sogar über Fälle zu berichten sein, bei denen der Ausbruch dieser Krankheit mit allergrösster Wahrscheinlichkeit auf schwere acute Blutverluste zurückgeführt werden muss.

Der Verlauf und der Ausgang der Complicationen der acuten Anaemie von seiten der einzelnen Organe sind oft ganz unabhängig vom Verlauf der Anaemie; diese kann in Heilung übergehen und jene bestehen bleiben, und umgekehrt (vgl. das bei den einzelnen Abschnitten Gesagte).

e) Therapie.

I. Die Blutstillung.

In der Hauptsache sind die Methoden der Blutstillung in den Lehrbüchern der Chirurgie und Geburtshülfe zu behandeln; und für die Blutungen bei inneren Erkrankungen ergeben sich je nach der Ursache der Blutung so verschiedene Massnahmen, dass sie in den einzelnen speciellen Abschnitten der Pathologie, wie der Phthisis pulmonum, des Ulcus ventriculi, Typhus abdominalis, besprochen werden müssen und hier nur im allgemeinen auf die Behandlung der inneren Blutungen und die Versuche, sie zum Stillstande zu bringen, einzugehen ist.

Das erste Erfordernis zur Stillung einer Blutung ist absolute Ruhe. Allerdings beobachtet sie der Patient in vielen Fällen schon unfreiwillig, durch die schnell eintretende grosse Schwäche; häufig aber muss sie der Arzt, selbst unter Zuhülfenahme von Narcoticis, Opium, Morphium, Codeïn, erzwingen, besonders wenn heftiger Hustenreiz, starke Schmerzen, seelische Erregungen oder gar Hallucinationen (s. oben) eine grössere Unruhe erzeugen, welche leicht einen erneuten Blutverlust hervorrufen können.

Von den Mitteln, von denen bei innerlicher, beziehungsweise subcutaner Darreichung blutstillende Wirkung erwartet wird, sind besonders der Liq. ferri sesquichlorati, das Plumbum aceticum, das Secale cornutum, beziehungsweise Ergotin, das Stypticin, Hydrastis canadensis, zu erwähnen. Die Meinungen über den Wert dieser Mittel gehen je nach den persönlichen Erfahrungen des einzelnen weit auseinander; und es fehlen nicht gewichtige Stimmen, die eine „innere“ Blutstillung durch Medicamente überhaupt für unmöglich halten. Ich möchte auf die sehr häufigen günstigen Beeinflussungen, die ich das Secale cornutum und das Ergotin, namentlich bei Haemoptoë der Phthisiker, habe ausüben sehen, hinweisen.

In neuester Zeit ist mehrfach die Gelatine als Haemostypticum empfohlen worden. Poljakow berichtet über gute Erfolge von stomachaler oder rectaler Anwendung 10%iger wässeriger Lösungen (dreimal täglich 200 cm^3) bei Blutungen im Bereiche des Darmcanals; zur subcutanen Injection wurde eine Lösung von 2·5 Gelatine in 100 physiologischer Kochsalzlösung gebraucht, und mit der Einspritzung von mehrmals 5—10 cm^3 dieser Lösung Haemoptoë bei Phthisikern anscheinend günstig beeinflusst (Davezac). Curschmann spritzte unter die Haut mehrere Tage hintereinander je 200 cm^3 der sterilisierten Gelatinelösung und sah in 13 von 14 beobachteten Fällen — schwere Magen-, Darm-, Lungenblutungen —, dass die Blutung „auffallend schnell“ sistierte.

Die Darreichung von Kochsalz, Glaubersalz und ähnlichem, die bei Haemoptoë vielfach, wenn auch mit unsicherem Erfolge, geübt wird, lässt sich experimentell begründen durch den Nachweis, dass die Ansammlung grösserer Flüssigkeitsmengen im Darmcanal eine beträchtliche Eindickung des Blutes zur Folge hat (Grawitz).

Hierher gehört auch die Vorschrift, einen Kranken mit länger andauernder Haemoptoë zur äussersten Beherrschung seines Durstgefühles anzuhalten. Ich habe in der That mehrfach in Fällen, in denen alle Medicamente im Stiche gelassen hatten, den Eindruck eines recht günstigen Einflusses dieses Verfahrens gewonnen. Ob diejenigen Mittel, die nach Wright u. a. (Chlorcalcium) die Gerinnungsfähigkeit des Blutes erhöhen, bei Blutungen von entscheidendem therapeutischen Einflusse sein können, ist schwer nachzuweisen, da ja nach Freund schon der Blutverlust selbst den mächtigsten Factor zur Erhöhung der Gerinnbarkeit darstellt. Gehört aber, wie bei den haemorrhagischen Diathesen, die Verminderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes zum Wesen der Krankheit selbst, so werden diese Mittel zweifellos Bedeutung für die Blutstillung gewinnen.

Als letztes blutstillendes Mittel, mit welchem man gleichzeitig anderen dringenden Indicationen (s. unten) gerecht zu werden sucht, hat in verzweifelten Fällen noch die Transfusion von Blut und Kochsalz in die

Gefässbahn zu gelten. Denn es sind Fälle beobachtet, in denen diese Operation unmittelbar den Erfolg einer Blutstillung hatte (F. A. Hoffmann). Diese scheinbar paradoxe Thatsache ist nur so zu erklären, dass die Fortdauer der Blutung eine Folge der entstandenen Atonie der Gefässe war, welche durch den mächtigen Impuls der plötzlichen Wiederanfüllung des Gefässsystems rasch beseitigt wird.

2. Allgemeine Behandlung der acuten Anaemie.

Ist der ersten und wichtigsten Aufgabe bei der Behandlung einer Blutung, der Blutstillung, Genüge geschehen, so gilt es, die unmittelbaren Folgezustände derselben zu bekämpfen. Das dringendste Erfordernis ist möglichst vollkommene physische und psychische Ruhe des Patienten; diese soll auch nicht durch therapeutische und diagnostische Massnahmen, welche nicht unabweisbar erforderlich sind, beeinträchtigt werden. Durch niedrige Lagerung des Kopfes, warme Bedeckung, vorsichtige Stillung des brennenden Durstes (am besten durch heisse oder warme erregende Getränke: Kaffee, Thee, oder auch durch kleine Gaben stärkerer alkoholischer Getränke: Sherry, Cognac und ähnlichem) wird die Herzthätigkeit angeregt und das oft quälende Gefühl der allgemeinen Schwäche etwas gemildert. Kommt es zu Ohnmachten, erhöhter Frequenz und erheblicher Kleinheit und Weichheit des Pulses, so sind stärkere Reizmittel: Äther- und Kampferinjectionen, unentbehrlich. Gegen die Anwendung dieser die Herzthätigkeit stark und schnell anregenden Mittel sind Bedenken erhoben worden, sie könnten die kaum zum Stillstande gelangte Blutung von neuem entfachen. Aber selbst wenn solche Ereignisse beobachtet werden, so sind die genannten Mittel zur Behandlung des drohenden oder ausgebildeten Collapses unersetzlich und sind, natürlich nur nach gewissenhaftester Indicationsstellung, immer wieder anzuwenden.

In ausgiebiger Weise ist ferner für Zufuhr von Wärme zu sorgen durch Darreichen heisser Getränke und warme Einpackungen. Noch in späteren Stadien der Reconvalescenz frieren die Patienten sehr leicht und verlangen selbst nach den erwähnten Massnahmen.

3. Autotransfusion; Transfusion; Infusion.

Da die ernsten Folgezustände schwerer Blutungen in letzter Reihe in der Blutleere der lebenswichtigen Organe, vor allem des Gehirns und des Herzens, liegt, ist der Vorschlag a priori einleuchtend, das in den Extremitäten circulierende, hier leichter entbehrliche Blut durch feste Wickelung und zweckmässige Lagerung in die Rumpf- und Kopfgefässe zu treiben („Autotransfusion“). Liegt aber eine unmittelbare Lebens-

gefahr vor, die sich vornehmlich (s. oben) durch den kaum oder gar nicht fühlbaren Radialpuls und eine unregelmässige, seltene und flache Atmung ankündigt, so ist ohne Zögern zu energischen Eingriffen überzugehen: entweder zu der Transfusion, d. i. Injection von Blut eines anderen Individuums, oder der Infusion, d. i. Injection von physiologischer Kochsalzlösung oder einer anderen Ersatzflüssigkeit (s. unten).

Die unmittelbare Lebensgefahr nach schweren Blutungen gründet sich: 1. auf die mangelhafte O-Zufuhr zu den Organen, von denen das Gehirn und die Medulla oblongata am empfindlichsten reagieren; 2. auf die zu geringe Füllung des Gefässsystems, die weder durch Aufsaugung von Gewebeflüssigkeit, noch durch erhöhte Zusammenziehung der Gefässe genügend ausgeglichen wird und schliesslich das Versagen der Herzthätigkeit verschuldet, selbst wenn dieselbe nicht durch die Anaemie der Medulla oblongata gelähmt wird. Gegen diese beiden Zustände wenden sich die Methoden der Transfusion und Infusion.

Die Injection von lebensfrischem Blut wird diesen beiden Indicationen am ehesten gerecht werden können; die Injection von Kochsalz wird die zweite leicht erfüllen, aber vielleicht auch durch die Begünstigung des Transportes functionsfähiger, in den blutbereitenden Organen aufgespeicherter Blutelemente in die Gefässbahn dem Mangel an O-Trägern ein wenig entgegentreten können.

Für die Transfusion von Blut sind eine ganze Reihe von Methoden vorgeschlagen und wieder verlassen worden. Vor allem hat man die Verwendung von Tierblut völlig aufgegeben, seitdem man die auflösende Fähigkeit des Serums der einen Tierart für die Blutkörperchen der anderen kennen gelernt hat. Die Einverleibung von Blut eines gesunden Menschen geschieht heute nur noch intravenös oder subcutan. Die subcutane Injection defibrinierten Blutes ist zwar viel einfacher und birgt nicht solche Gefahren in sich wie die intravenöse, aber ihre Wirkung kann keine so rapide sein; ferner tritt nur ein Teil (nach Quincke allerdings der grösste Teil) der injicierten Blutmasse functionsfähig in die Blutbahn über; ein Bruchteil der roten Blutkörperchen bleibt an dem Orte der Injection liegen, um hier die reguläre Zersetzung zu erfahren.

Im Gegensatze zu Quincke möchte ich es doch als zweifelhaft hinstellen, dass von dem subcutan injicierten Blut wirklich ein nennenswerter Anteil zur dauernden Function gelangt. Gegen diese Anschauung sprechen die Beobachtungen Bierfreund's, dass die Regeneration des Blutes bei subcutanen Blutungen nicht schneller vor sich geht, als wenn das Blut nach aussen tritt und dem Körper also ganz entzogen wird.

Vor allem steht aber der ausgedehnten Anwendung der subcutanen Transfusion entgegen, dass sie ungemein schmerzhaft ist, so dass nach

Ziemssen die Chloroformnarkose unbedingt nötig ist, gegen die doch wohl in den meisten Fällen die ernstesten Bedenken sprechen werden.

Die intravenöse Bluttransfusion ist entweder eine directe oder eine indirecte. Die erstere geschieht unmittelbar aus dem Gefäss des Blutspenders, am besten einer Arterie, in eine Vene des Empfängers. Die Überleitung wird durch je eine in die Blutgefässe zu bindende Glascanüle, die miteinander durch einen Gummischlauch verbunden sind, bewerkstelligt. Zuweilen wurde in diesen einfachen Apparat noch ein kleines Pumpwerk oder Vorrichtungen zum Messen der Blutmenge eingeschaltet. Eine genauere Darstellung derselben, wie überhaupt des ganzen Verfahrens, erübrigt sich, weil die niemals mit Sicherheit zu vermeidende Gefahr der Gerinnselbildung (s. unten) die Anwendung desselben beim Menschen stricte verbietet. Ähnliche Bedenken haben auch die Ausbreitung der Ziemssen'schen Methode der intravenösen Bluttransfusion verhindert, obwohl Ziemssen in den referierten Fällen kein gefährliches Symptom erlebte.

Ziemssen's Verfahren ist folgendes: Mittels einer Stempelspritze von 25 cm^3 Inhalt wird das Blut direct aus der Vene des Spenders angesogen; die Canüle mit einem Gummiansatz bleibt in der Vene stecken, eine gleiche steckt in der des Empfängers. Während diesem injiciert wird, wird von einem Assistenten schon wieder eine neue Spritze aus der Vene des Spenders vollgesogen, die in die Vene des Patienten entleerte wird sofort von einem zweiten Assistenten mit angewärmter steriler physiologischer Kochsalzlösung ausgespritzt und erst dann wieder von neuem zur Ansaugung verwendet.

Bei weitem die Mehrzahl der Bluttransfusionen sind indirecte, d. h. dem Patienten wird das frisch gespendete Blut erst nach erfolgter vollständiger Defibrinierung injiciert. Die bisher durchaus nicht sicher vermeidliche Überführung geronnener Partikel in die Vene kann nämlich erstens direct Verstopfung der Lungenarterien oder kleinerer Äste, oder neue Gerinnungen innerhalb der Blutbahn herbeiführen. Der Gefahr sucht man zu begegnen, indem man das zu injicierende Blut vorher völlig defibriniert, wodurch ja die Functionsfähigkeit der roten Blutkörperchen nicht beeinträchtigt wird; jedoch ist diese Methode ebenfalls nicht frei von Gefahren, und es sind schwere Intoxicationserscheinungen bei ihrer Anwendung vorgekommen. Nach Schönborn sind diese auf das freigewordene Fibrinferment zurückzuführenden Störungen sicher zu vermeiden, wenn die Transfusion in mässigen Mengen (150—200 *gr*) und langsam geschieht.

Die Ausführung der indirecten intravenösen Bluttransfusion geschieht folgendermassen: Das durch Venae sectio entleerte Blut (ungefähr 300—400 cm^3) wird in einem Glasgefäss aufgefangen, welches in einem Wasserbade von ungefähr 40° C. zu halten ist. Das Blut wird sofort durch Schlagen mit einem Glasstabe oder einem Quirl defibriniert, bis kein neuer Faserstoff mehr sich bildet und am Glasstabe sich ansetzt. Um nun die Flüssigkeit ganz von Gerinnsel zu befreien, seiht man sie durch ein leinenes Tuch, am besten direct in den Trichter des Infu-

sionsapparates. Dieser besteht aus einer grossen Metallcanüle mit olivenförmigem Kopf, an dem leicht ein Schlauch befestigt werden kann, dessen anderes Ende über die Spitze eines kleinen Glastrichters gezogen ist. Nun wird wie zum gewöhnlichen Aderlass eine Armvene gestaut und die Canülenspitze entweder direct oder erst nach sorgfältiger Freilegung in das Gefäss gestossen. Die Injection hat langsam zu erfolgen; Heben und Senken des Trichters lassen auf einfache Weise Änderungen des Druckes und der Infusionsgeschwindigkeit zu. Es ist selbstverständlich, dass die ganze Operation bis in die kleinsten Einzelheiten die peinlichste Asepsis erfordert.

Versuche, die Transfusion frischen undefibrinierten Blutes dadurch zu ermöglichen, dass man es mit Hülfe gewisser Substanzen: z. B. Blutegelextract, gerinnungsunfähig macht, sind meines Wissens bei Menschen bisher nicht ausgeführt.

Will man den Erfolg der Bluttransfusion würdigen, so hat man den momentanen von dem dauernden zu trennen. Der augenblickliche Erfolg ist oft überraschend: der Puls wird rasch voll und kräftig, die Atmung regelmässig, auch das subjective Befinden wird höchst günstig beeinflusst; kurz der Collaps wird schnell beseitigt. Dieser Erfolg ist, wie die entsprechenden Beobachtungen mit Kochsalzinfusion lehren, lediglich der Flüssigkeitszufuhr zuzurechnen und dementsprechend nur ein rasch vorübergehender, oft nur einige Stunden anhaltender. Nicht so bestimmt ist das Urteil darüber zu fällen, ob die Zufuhr des fremden Blutes wirklich einen nennenswerten Gewinn an functionsfähiger Organsubstanz bedeutet. Zwar wissen wir, dass die eingeführten roten Blutkörperchen eine Zeitlang noch am Leben bleiben können, aber viele von ihnen gehen noch nachträglich zu Grunde; auch die anfängliche Erhöhung des Haemoglobingehaltes fällt bald wieder ab. Die von Quincke constatierte „Siderosis“ der inneren Organe, besonders der Leber, nach Transfusionen weist deutlich genug auf das Schicksal des infundierten Blutes hin. Die Zunahme an Haemoglobin und roten Blutkörperchen steht ferner nicht in einem directen Verhältnisse zu der Menge des eingeführten Materials (Ziemssen), sondern bleibt hinter dem zu berechnenden Wert zurück.

Die mannigfachen Gefahren der Bluttransfusion, die Schwierigkeit, im Augenblicke der Gefahr einen geeigneten Blutspender zu finden, haben die ausserordentliche Verbreitung der Infusion von physiologischer Kochsalzlösung an Stelle der Blutinfusionen herbeigeführt, zumal da die zuerst von Ponfick nachgewiesene absolute Ungefährlichkeit immer wieder bestätigt wurde.

Die Ausführung der Kochsalzinfusion geschieht zweckmässig mit dem bei der intravenösen Bluttransfusion beschriebenen einfachen Apparat; die Lösung soll ungefähr körperwarm injiciert werden; in dem Vorratsgefässe muss sie deshalb 5—10° höhere Temperatur besitzen, da die Abkühlung innerhalb des Trichters, des Schlauches und der Canüle ganz beträchtlich ist. Die zu injicierende Menge kann ungefähr 1 *l* betragen.

Die subcutane Injection der Kochsalzlösung bietet vor der intravenösen keinen wesentlichen Vorteil, ist ausserdem sehr schmerzhaft und gestattet nicht eine ebenso schnelle Einführung grosser Flüssigkeitsmengen. Als Injectionsstelle sind sehr zweckmässig die Regiones infraclaviculares zu wählen.

Eine dritte Anwendungsweise der physiologischen Kochsalzlösung ist die Einführung derselben per rectum. Warmann berichtet, dass 1–2 *l* der Lösung schon innerhalb 4 $^1/_2$ Minuten völlig resorbiert wurden, und dass die Erfolge dieser ungemein bequemen, ohne weitere Vorbereitungen überall und sofort anwendbaren Methode denen der Infusion und subcutanen Injection nicht nachstünden. Auch v. Mering empfiehlt diese Methode auf das wärmste.

Die experimentelle und casuistisch-klinische Literatur über diesen Gegenstand ist eine ausserordentlich umfangreiche und giebt den besten Beweis für die ungemeine Wichtigkeit der Frage; die ältere findet sich bei Heineke, L. Lesser, die neuere bei Feis und Schönborn zusammengestellt. Trotz der grossen Zahl der Arbeiten ist die Frage der Kochsalzinfusion immer noch heftig umstritten; insbesondere wollen die Experimentatoren, wie Maydl, Feis u. a., die glänzenden Berichte der Kliniker nicht als Beweis für den Wert der Methode anerkennen. Sie konnten in ihren Tierexperimenten keinen Grad des Blutverlustes finden, in dem es für den endgültigen Ausgang einen Unterschied machte, ob eine Kochsalzinfusion angewendet wurde oder nicht; ausschliesslich von der Grösse des Blutverlustes und der individuellen Widerstandsfähigkeit hing es in ihren Versuchen ab, ob das betreffende Tier am Leben blieb oder verendete. Indessen konnte Feis durch graphische Darstellung den äusserst günstigen Einfluss nachweisen, den die Kochsalzeinspritzung augenblicklich auf die Circulation und die Atmung ausübte, da beide, wenigstens vorübergehend, zur Norm zurückgeführt werden konnten. Diese Besserung ging allerdings schon nach einer Frist von mehreren Minuten bis zu einigen Stunden nach der Infusion vorüber, und im definitiven Ausgang unterschieden sich die Tiere, denen eine Infusion gemacht wurde, gar nicht von dem einem gleich starken Blutverluste ausgesetzten, aber nicht mit Infusion behandelten Tier.

Diesen Experimenten gegenüber steht aber eine so grosse Reihe glänzender Resultate, besonders in chirurgischen und gynaekologisch-geburtshülflichen Anstalten, dass die Kochsalzinfusion eine unvergleichlich grössere praktische Bedeutung sich erobert hat, als die Bluttransfusion. Gewiss mag sie oft, da sie ganz ohne Gefahr ist, auch ohne stricte Indication angewendet und ihr mancher glückliche Ausgang deshalb unberechtigt zugeschrieben werden. Wer aber nur einmal gesehen hat, welcher Umschwung bei einem Patienten, dessen Puls kaum oder gar nicht fühl-

bar, dessen Atmung fast terminal, dessen Reflexe erloschen sind, unter dem Einflusse der Infusion sich vollzieht, der wird trotz aller Experimentatoren immer wieder diesen Versuch der Lebensrettung machen. Auch kommen Fälle vor, wie der von Schönborn ausführlich beschriebene, in denen der Erfolg der Kochsalzinfusion zuerst nur ein vorübergehender war und der bedrohliche Zustand nach kurzer Frist wieder sich ausbildete. Erst durch mehrfach wiederholte Injectionen wurde der Erfolg ein definitiver, die terminalen Erscheinungen kehrten nicht wieder, der Patient kam zur vollen Genesung.

In neuerer Zeit hat man mehrfach versucht, statt der ja doch nur mit wenig Recht sogenannten „physiologischen“ Kochsalzlösung andere, mannigfacher zusammengesetzte Flüssigkeiten zur Infusion zu verwenden. Schücking benützte eine Lösung, welche 8‰ Kochsalz und 0·33‰ Natriumsaccharat enthielt, und erzielte sowohl bei subcutaner als intravenöser Injection unmittelbaren, ja lebensrettenden Erfolg in einigen Fällen schwerer acuter Anaemie.

Aus dem Vorangehenden lässt sich mit wenigen Worten Folgendes als Ergebnis herausschälen:

a) Die Indication für Transfusion und Infusion bietet entweder eine durch kein anderes Mittel zu stillende Blutung oder der einer schweren Blutung folgende collapsähnliche Zustand, in welchem der Radialpuls fadenförmig oder gar nicht fühlbar, die Respiration flach und unregelmässig, die Reflexerregbarkeit sehr vermindert oder erloschen sind.

b) Ist die Gefahr so gross, dass jede Verzögerung verhängnisvoll werden könnte, so macht man die subcutane oder intravenöse Injection oder die rectale Eingiessung von physiologischer Kochsalzlösung oder Natriumsaccharatlösung und wiederholt bei sich erneuerndem Collaps dieselbe mehrere Male.

c) Ist genügend Zeit übrig, sind alle Materialien in einwandsfreier Beschaffenheit und ein völlig gesunder Blutspender zur Stelle, so ist die intravenöse Transfusion defibrinierten Blutes anzuwenden.

4. Diätetische Behandlung.

Hat der Patient die Gefahr, an den unmittelbaren Folgen der Verblutung zu Grunde zu gehen, überstanden, so muss die Therapie die Bemühungen des Organismus, das Blut zu regenerieren, möglichst fördern, vor allem jede Störung von diesen Vorgängen fernhalten.

Aus den obigen Angaben über die hochgradige functionelle Schwäche aller Organsysteme bei der schweren acuten Anaemie ergiebt sich von selbst der Grundsatz der äussersten körperlichen Schonung. Die Bedeutung der psychischen Ruhe ist schon mehrfach betont worden und ihr ist nach

Möglichkeit zunächst durch sorgfältige Wahl eines geeigneten Krankenzimmers, der pflegenden Personen u. s. w. Rechnung zu tragen.

Aus den geschilderten Veränderungen des Herzens folgt ohne weiteres, dass jede Muskelthätigkeit, die für den Patienten eine Anstrengung bedeutet, und die eine unmittelbare Erhöhung der Pulsfrequenz oder gar leichte Dyspnoe veranlasst, streng vermieden werden muss. Deshalb sind anfänglich nicht nur in Rücksicht auf eine mögliche Wiederkehr der Blutung, sondern auch wegen der Gefahr des Herzcollapses ärztliche Untersuchungen, die ein Aufrichten oder schwierige Lagerung des Patienten nötig machen, aufs äusserste einzuschränken oder ganz zu unterlassen.

Besondere Aufmerksamkeit muss der Arzt von dem Zeitpunkte ab entfalten, wo das anfängliche nützliche Ruhebedürfnis des Kranken aufhört und einem Gefühl wiedergewonnener Kraft Platz macht, das durchaus nicht den wirklichen Fähigkeiten entspricht und zu verhängnisvollen Zwischenfällen Veranlassung geben kann. Vom ersten selbständigen Aufrichten bis zum Verlassen des Bettes und dem ersten Spaziergang hat der Arzt darüber zu wachen, dass keine Ansprüche an die Muskelkraft gestellt werden, auf die das Herz noch mit einer abnormen Erregtheit antwortet.

Die Frage der Ernährung macht bei acut Anaemischen im allgemeinen keine besonderen Schwierigkeiten, wenn nicht der Sitz der Blutung (Magen-Darmblutungen) ausserordentliche Massregeln vorschreibt. Der manchmal geradezu qualvolle Durst unmittelbar nach der Blutung dauert zumeist 1—2 Tage an und ist durch häufige kleine Gaben kühler Getränke oder Eispillen zu stillen. Von der raschen Zufuhr grösserer Mengen Flüssigkeit ist nach inneren Blutungen unter Umständen ein Wiederaufleben derselben, in allen Fällen aber eine zu plötzliche Belastung des Kreislaufes zu befürchten. Schon im Beginn soll man den Durst zur Einführung von Nahrung, insbesondere kühler Milch benützen. Zu warnen ist vor dem frühzeitigen Gebrauch von concentrierten Alkoholicis, von starkem Kaffee oder Thee; selbst bei dem Genuss von Fleischsaft, der immer grössere Verbreitung in der Krankenpflege gewinnt, konnte ich ungünstige, den Kranken selbst sehr belästigende Erregungen des Herzens beobachten, wenn er concentriert und in zu kurzen Zwischenräumen dargereicht wurde. Dem oft schon nach wenig Tagen sich einstellenden Heisshunger ist natürlich nicht ohne weiteres nachzugeben, sondern eine Beschränkung in der Menge und in der Art der Speisen innezuhalten; häufige Darreichungen kleinerer Portionen sind selteneren grösseren Mahlzeiten vorzuziehen. Der Uebergang von der flüssigen Kost zur normalen Ernährungsweise vollzieht sich ganz allmählich. Zunächst verwende man mit Milch zubereitete Reis-, Gries-, Mondaminspeisen; dann folgt leichtes Gebäck, wie gerösteter Zwieback, Cakes,

Bisquits; Eier, weich gekocht oder hart und fein gewiegt; dann gebe man Fett, lediglich als Butter, rein oder auch in Gemüsen, Spargel, Spinat, Blumenkohl. Von Fleisch zuerst gewiegter Schinken, weisses Fleisch und Wild, anfänglich am besten in der Suppe, klein geschnitten.

Neben der Ernährung spielen die mechanischen Heilmethoden bei der acuten Anaemie nur eine sehr geringe Rolle und sind sogar bis zur Erlangung einer grösseren Widerstandsfähigkeit durchaus zu vermeiden.

5. Medicamentöse Behandlung.

Medicamente sind im allgemeinen durchaus entbehrlich; allenfalls kann eine Anorexie oder Dyspepsie auf einen geringen Säuregehalt des Magensaftes (s. oben) bezogen und demgemäss ihre Beseitigung durch Acidum muriaticum versucht werden. Wenn begleitende Symptome, z. B. Neuralgieen, allgemeine nervöse Übererregbarkeit, die Anwendung geeigneter Medicamente nötig machen, so ist bei der Dosierung stets Rücksicht auf die besonders grosse Empfindlichkeit des anaemischen Organismus zu machen und die Dosen demnach entsprechend geringer zu bemessen.

Die **Darreichung von Eisen** spielt bei den acuten Anaemieen zwar nicht die grosse Rolle wie bei anderen anaemischen Zuständen; da jedoch diese wichtige und schwierige Frage hier zum ersten Male in diesem Buche berührt wird, sei es gestattet, den heutigen Stand der Lehre schon hier kurz zu kennzeichnen.

Man darf behaupten, dass heute wohl kaum über irgend einen anderen Punkt eine solche Einmütigkeit unter den Ärzten besteht wie darüber, dass das Eisen in manchen anaemischen Zuständen ein wirkliches Heilmittel ist, welches auch ohne anderweitige therapeutische Massnahmen seine günstige Wirkung offenbart. Das lehren hundertfältige Beobachtungen der praktischen Ärzte seit Generationen, das wird immer und immer wieder in den Krankenanstalten durch sorgfältige Untersuchungen von neuem festgestellt. Man hat sich bemüht, alle möglichen Irrtümer in diesen Beobachtungen auszuschalten, indem man z. B. die Besserung durch genaue Feststellung der Erhöhung der Blutkörperchenzahl und des Haemoglobingehaltes bestätigte; man verglich ferner die Resultate bei den mit Eisen und den nach anderen Methoden behandelten Kranken und sah den Vergleich zu Gunsten der ersteren ausfallen; oder man behandelte denselben Patienten erst eine Zeitlang ohne Eisen und konnte constatieren, dass eine erhebliche und rasche Besserung erst begann, wenn Eisenmedicamente gereicht wurden (v. Ziemssen, Graeber, Hale White, Stockman, XIII. Congress für innere Medicin, Nothnagel).

So allgemein nun auch die Eisentherapie von den Ärzten geübt worden ist und wird, so wenig hatte bis vor kurzer Zeit die physiologische und pharmakologische Forschung genügendes Material beigebracht, um die heilende Wirkung dieses Mittels zu erklären. Es ist das Verdienst Bunge's, welcher der medicamentösen Eisendarreichung jeden Wert bestritt und alle Erfolge der Kliniker als auf Suggestion beruhend bezeichnete, die umfangreiche Forschung der letzten zehn Jahre auf diesem Gebiete angeregt zu haben. Wir müssen es uns hier versagen, auf die verschiedenen Phasen dieser Untersuchungen einzugehen, und verweisen auf die umfassende monographische Darstellung, welche Quincke im Jahre 1895 diesem Gegenstand gewidmet hat. In diesem inhaltreichen Werk hat Quincke durch neue Fragestellung den Arbeiten der letzten Jahre ihre Richtung gewiesen, die auch als von Erfolg gekrönt heute bezeichnet werden darf. Aus dieser Periode seien die Forschungen von Macallum, Woltering, Kunkel, W. S. Hall, Gaule, Hochhaus und Quincke, Hofmann hervorgehoben, denen wir den sicheren Nachweis der von Bunge heftig bestrittenen Thatsache verdanken, dass Eisen, sowohl in anorganischen als organischen Praeparaten und in medicamentösen Dosen verabreicht, vom Darm resorbiert wird. Wir wissen nunmehr, dass sowohl beim Menschen (Hofmann), als bei den geprüften Versuchstieren, Ratten, Mäusen, Kaninchen, Meerschweinchen, vornehmlich das Duodenum, in geringerem Masse auch das Jejunum, sowie der Magen (Hari) befähigt ist, das Eisen zu resorbieren. Wir wissen ferner, dass das resorbierte Eisen auf dem Wege der Lymphbahn in den Kreislauf gelangt und sehr schnell zum grössten Teil in der Milz aufgespeichert wird; ein kleiner Teil wird auch von den Leberzellen und dem Knochenmark aufgenommen. Auch über die Ausscheidung des Eisens werden wir durch die erwähnten Arbeiten belehrt, welche übereinstimmend feststellen, dass besonders dem Colon, in geringerem Masse auch dem Rectum, sowie nur zu einem unbedeutenden Anteil den Nieren die Aufgabe zufällt, das Eisen wieder zu eliminieren. Die geringe Ausscheidung des Eisens durch den Harn erklärt es auch, dass man so lange Zeit die Resorption des Metalles geleugnet hat.

Mehr als die Sicherstellung dieser wichtigen Facta ist allerdings der Forschung bisher nicht geglückt, und man darf nicht verkennen, wie wenig die Kenntnis von den Wegen der Resorption und der Ausscheidung des Eisens uns darüber zu belehren vermag, ob und wie das vom Organismus aufgenommene Eisen assimiliert und zur Bereitung des Haemoglobins verwertet wird. Am wenigsten wahrscheinlich ist es, dass das in Milz und Leber abgelagerte Eisen direct zum Aufbau des Haemoglobins verbraucht wird, viel plausibler erscheint die zuerst wohl von v. Noorden mit aller Schärfe ausgesprochene Annahme, dass das medicamen-

töse Eisen direct einen Reiz auf die Function der blutbildenden Organe ausübe.

Bunge hat zwar in neueren Arbeiten (vgl. Häusermann) den Nachweis der Resorption anorganischer und organischer Eisenpraeparate durch den Darm als erbracht anerkannt, aber auf Grund seiner Tierversuche giebt er einen heilenden Einfluss des medicamentösen Eisens auf anaemische Zustände nicht zu; nur das in den Nahrungsmitteln enthaltene Eisen ist nach seiner Ansicht im stande, den Haemoglobinbestand des Blutes zu erhöhen. Bunge-Häusermann's Versuche beziehen sich vornehmlich auf Tiere, welche durch ausschliessliche Darreichung eisenarmer Nahrung (Milch und Reis) anaemisch gemacht wurden. In den anaemischen Zustand gebracht, erhielten die Tiere nun neben der eisenarmen Nahrung noch medicamentöses Eisen, die Anaemie wurde dadurch aber nur wenig gebessert. Eine gemischte Kost von normalem Eisengehalt vermochte dagegen die Haemoglobinarmut in kurzer Frist zu beseitigen. Das Gleiche fand Bunge bei Tieren, die durch fortgesetzte Blutentziehungen anaemisch gemacht worden waren.

Diese Tierversuche können natürlich nur als Beweis für die Unwirksamkeit des Eisens in denjenigen, immerhin recht seltenen Formen von Anaemie angesehen werden, welche eine ähnliche Pathogenese haben. Dass es aber manche anaemische Zustände giebt, in welchen das Eisen versagt, wie z. B. die progressive perniciöse Anaemie, ist von den Klinikern jederzeit wohl eingeräumt worden. Dagegen bedeuten Bunge's Versuche nur wenig für die überwiegende Mehrzahl der anaemischen Zustände und stehen mit den klinischen Beobachtungen nur zum geringen Teil in Einklang, mit den meisten, namentlich denen über Chlorose, in Widerspruch. Bei chlorotischen Individuen kann ja die Erkrankung nur in Ausnahmefällen auf eine unzweckmässige, ungenügend Eisen darbietende Ernährung zurückgeführt werden, und ebensowenig pflegt ihr Zustand durch besonders ausgewählte eisenreiche Nahrungsmittel gebessert zu werden, während die üblichen medicamentösen Eisendarreichungen, ohne jede Änderung der Ernährung, sehr bald einen völligen Umschwung herbeiführen.

Für die Praxis ergiebt sich aus diesen Forschungen die Forderung, die verschiedenen Formen der Anaemie nach dieser Richtung auseinanderzuhalten und diejenigen Zustände, bei denen die Eisentherapie unnütz oder entbehrlich und durch eine zweckmässige Ernährung zu ersetzen ist, zu trennen von denen, bei welchen nur die medicamentöse Eisendarreichung mit oder ohne Änderung der Diät den Haemoglobinbestand des Körpers auf die Norm zu bringen vermag.

Was nun die acute posthaemorrhagische Anaemie anbetrifft, so gehört diese zweifellos zu denjenigen Zuständen, bei denen eine gemischte

Kost, eventuell unter besonderer Bevorzugung von eisenreichen Vegetabilien, Eiern und Fleisch, sehr schnell die Regeneration des Blutes bewerkstelligen hilft. Eger, der hierüber specielle Tierversuche angestellt hat, hebt aber hervor, dass der Zusatz von medicamentösem Eisen zu der eisenreichen Nahrung die Besserung immerhin noch zu beschleunigen vermochte. Man wird daher gut thun, da ja die Eisenmedication, von etwaiger Idiosynkrasie abgesehen, bei rationeller Darreichung keinesfalls schädlich wirken kann, in solchen Fällen acuter posthaemorrhagischer Anaemie, in denen der Ersatz des Haemoglobins verzögert erscheint, die Heilung mit Hülfe von Eisenpraeparaten zu beschleunigen.

Für den Erfolg jeder Eisentherapie sind die Art und die Menge, in welchen das Metall verabreicht wird, von grösster Bedeutung. Gerade in neuester Zeit ist gegenüber dem maasslosen Angebot immer neuer complicierter organischer Eisenpraeparate von vielen Seiten mit Nachdruck darauf hingewiesen worden, wie günstige Erfolge die älteren Ärzte mit den anorganischen Praeparaten, besonders dem Ferrum reductum, Ferrum carbonicum etc., erzielt haben. Es muss aber zugegeben werden, dass unter den neueren Praeparaten eine ganze Anzahl zu finden sind, die, im Gegensatze zu den alten, Magen und Darm der Patienten nur wenig reizen und auch angenehm und anregend im Geschmacke sind. Für die Art und den Grad der definitiven Wirkung kann ein grosser Unterschied zwischen beiden Classen nicht bestehen, denn die meisten der „organischen" Eisenverbindungen: Albuminate, Peptonate, werden im Darm zu Oxyden umgewandelt und unterliegen somit keinen anderen Resorptionsbedingungen wie die von vornherein als anorganisch in den Magen eingeführten Verbindungen. Nur einige hochconstituierte Verbindungen, wie das Haemoglobin selbst, oder ihm nahestehende (z. B. Ferratin, Carniferrin und viele andere) halten selbst im Darm das Eisenmolekül fest und scheinen besonders gut resorbiert zu werden (Quincke).

Es ist nicht möglich, dass ein Arzt über alle die zahlreichen Praeparate, die die Industrie anbietet, ausreichende Erfahrungen besitzt. Es wäre daher ungerecht, wollte ich hier diejenigen hervorheben, die ich oft mit Erfolg angewendet habe. Es genügt, noch einmal darauf hinzuweisen, dass die alten Mittel der Pharmakopoe (Pilul. Blaudii, Tinctura Bestuscheffi u. s. w.) zweifellos die günstigsten Wirkungen auszuüben vermögen. Ihre Übelstände suchen die modernen Zusammensetzungen zu vermeiden; dabei ist aber zu beachten, dass manche von ihnen, um genügend Eisen einzuführen, in Dosen gegeben werden müssten, die nicht mehr indifferent für Magen und Darm, besonders aber nicht für den Geldbeutel sind.

Schon von den älteren Klinikern ist als eine notwendige Bedingung für die Wirksamkeit der Eisenbehandlung bezeichnet worden, dass nicht

zu geringe Mengen des Metalles genommen werden. Die neueren Autoren geben im allgemeinen etwa 0·1 *gr* metallisches Eisen als die wünschenswerte wirksame Tagesdosis an. Quincke und v. Noorden zeigten in einer umfangreichen Tabelle, in welcher Menge von jedem der anorganischen und organischen Eisenpraeparate 0·1 *gr* Eisen enthalten ist. Von den hochconstituierten stehen das Carniferrin und das Ferratin obenan; von ersterem enthalten 0·33 *gr*, vom zweiten 1·54 *gr* 0·1 Eisen.

Dieselbe Menge ist enthalten in:

0·10 Ferr. hydrog. reduct.,
0·16 Ferr. sulfurat.,
2·80 Tct. ferr. chlorat.,
7·00 Tct. ferr. pomata,
25·00 Liq. ferr. albuminat. (Pharm. Germ.),
3—4 Pilul. ferr. aloët.,
5 Pilul. Blaudii.

In Rücksicht darauf, dass der innerliche Gebrauch von Eisen häufig Magenbeschwerden — Schmerzen, Druckempfindlichkeit, Appetitlosigkeit, Brechneigung — hervorruft, ist der Versuch gemacht worden (Glaevecke), das Medicament subcutan einzuverleiben. Das dabei verwendete Praeparat war Ferr. citricum oxydatum, die Injectionen geschahen in die Nates oder die dicke Rückenmuskulatur und erzeugten nur einen geringen brennenden Schmerz und eine 24 Stunden andauernde Druckempfindlichkeit an der Injectionsstelle. Die Heilerfolge waren nach des Verfassers und einiger anderer Kliniker Berichten denen der stomachalen Anwendung des Eisens mindestens gleichwertig. Dennoch hat sich diese Methode nicht eingebürgert, vor allem wohl, weil man in neuerer Zeit genügend Praeparate zur Verfügung hat, die selbst bei empfindlichen Individuen den Magen in keiner Weise belästigen. Nach Lewin können übrigens die erwähnten gastrischen Beschwerden selbst bei subcutaner Application des Eisens eintreten. — Man vermeidet diese unerwünschten Nebenwirkungen am besten, wenn man das Eisen, in welcher Form auch immer, stets kurze Zeit nach den Mahlzeiten, niemals auf leeren Magen, einnehmen lässt.

B. Die einfache chronische Anaemie.

Wenn man bei der Betrachtung der chronisch-anaemischen Zustände von der Chlorose und der Biermer'schen Anaemie absieht, so bilden alle übrigen nur einen Nebenbefund, eine Begleiterscheinung anderer gleichzeitig bestehender pathologischer Zustände, und man fasst sie daher unter der Bezeichnung „symptomatische Anaemie" zusammen. Diese Gruppierung deckt sich nur zum Teil mit derjenigen, die gewisse anaemische Zustände als Folge anderer Organ-, beziehungsweise Constitutionskrankheiten abzweigt und daher von secundärer Anaemie spricht. Denn sowohl die acute posthaemorrhagische, als die schwere Bothriocephalus-Anaemie, vielleicht auch die Chlorose wären in gewissem Sinne ebenfalls als secundäre Krankheiten zu bezeichnen; aber es ist bei ihnen eine Krankheitsindividualität so ausgesprochen, der anaemische Zustand hat eine so eigenartige Prägung und steht so sehr im Vordergrunde des klinischen Bildes, dass die Anaemie nicht mehr als ein Symptom der Blutung, der Helminthiasis u. s. w., angesehen werden kann, sondern als selbständiges Leiden sich charakterisiert.

In der Einleitung zu diesem Teile des Buches haben wir der Betrachtung über die Entstehung der anaemischen Zustände im allgemeinen die Formel vorangestellt: Ein anaemischer Zustand ist das Ergebnis eines Missverhältnisses zwischen Blutbildung und Blutverbrauch, und je nachdem die Verringerung der ersteren oder die Steigerung des letzteren die Anomalie verschuldet, sprechen wir nach Immermann's Vorgang von einer „hypoplastischen" oder „consumptiven" Anaemie. Wirken beide Factoren miteinander, so spricht man von einer „complexen" Anaemie.

Von der posthaemorrhagischen Anaemie abgesehen, die als der reinste Typus der consumptiven Anaemie erscheint, kommen in praxi wohl nur complexe Anaemieen vor, wenn auch in dem einen Falle die erhöhte Consumption, in dem anderen die beeinträchtigte Blutbildung überwiegenden Einfluss ausübt. Ja in den meisten Fällen sind die pathologischen Vorgänge im Organismus so mannigfache und verwickelte und selbst zum grössten Teil noch in Dunkel gehüllt, dass es nicht ratsam ist, im einzelnen über die consumptive oder hypoplastische Natur der Anaemie ein Urteil zu fällen. Besonders aber ist dabei zu betonen, dass die

verschiedene Pathogenese dem Krankheitsbild keine charakteristischen Züge verleiht, dass also in den jeweiligen Veränderungen des Blutes keinerlei Hinweis auf die Art der Entstehung des anaemischen Zustandes zu finden ist. Hayem hebt deshalb mit Recht scharf hervor, dass es nicht angeht, unter den chronischen Anaemieen nach der Art der Blutveränderungen Gruppierungen zu schaffen; die einzigen Unterschiede, welche vorkommen, sind die des Grades; aber jede Ursache, welche überhaupt anaemisierend zu wirken im stande ist, kann zu Anaemieen leichten oder schweren Grades führen, so dass auch nicht aus der Schwere der Erkrankung ein Schluss auf die Ursache der Blutarmut gezogen werden kann.

Es erscheint deshalb für eine zusammenfassende Besprechung der einfachen chronischen Anaemieen zweckmässig, zwar ihre Pathogenese nach den speciellen aetiologischen Momenten zu sondern, jedoch die Symptomatologie der ganzen Gruppe gemeinsam zu besprechen und nur gewisse Besonderheiten im Blutbefund oder dem klinischen Bilde auch an gesonderter Stelle hervorzuheben.

Die einfache chronische Anaemie findet sich:

α) nach häufiger wiederholten Blutverlusten;

β) bei chronischer Unterernährung, sowie der Einwirkung anderer die Forderungen der Hygiene verletzender Momente;

γ) in Begleitung und als Folge anderer Erkrankungen;

δ) nach acuten und chronischen Vergiftungen.

a) Die Entstehung der einfachen chronischen Anaemie.

α) Die Entstehung der subacuten und chronischen posthaemorrhagischen Anaemie.

Wir haben bei der Besprechung der acuten Anaemie gesehen, dass schon kleine Blutverluste von circa 50 cm^3 merkbare Veränderungen im Blute des Erwachsenen hervorrufen, die allerdings im gesunden Organismus ausserordentlich schnell sich wieder zur Norm ausgleichen. Wenn aber in verhältnismässig kurzem Zeitraume gleich starke, ja selbst schwächere Blutungen wiederholt erfolgen, so reicht die Regenerationsfähigkeit oft nicht aus, und es bildet sich als Folge ein chronisch anaemischer Zustand heraus. Derartige chronische Blutverluste werden durch zahlreiche Ursachen herbeigeführt.

Von anderen seltenen Gelegenheitsursachen abgesehen, sind hier zu erwähnen: 1. Nasenbluten, das in der Regel durch ein Grundleiden, allgemeine Circulationsstörung, Haemophilie, Ulcerationen der Nasenschleimhaut u. s. w. bedingt ist, 2. Lungenblutungen (bei Phthisikern), die sich vor den anderen dieser Gruppe durch ihre Intensität auszeichnen,

3. Blutverluste innerhalb des Darmtractus, herbeigeführt durch Parasiten (Ankylostoma duodenale, Ulcus ventriculi et duodeni, maligne Tumoren, Haemorrhoiden),*) 4. bei Frauen Genitalblutungen, und zwar teils durch abnorme Steigerung der Menstruation, teils durch entzündliche Vorgänge oder Tumoren, namentlich Myome, veranlasst, 5. Blasenblutungen bei Cystitis, Tumoren, 6. die verschiedenen Formen der allgemeinen haemorrhagischen Diathese.

Nur in wenigen Fällen aus dieser Gruppe ist klinisch die Wirkung der Blutung an und für sich ganz rein zu beobachten, denn bei den meisten wird das Bild durch Complicationen, wie Fieber, Unterernährung, Intoxication, verwischt. Eine Reihe von Aufschlüssen giebt uns jedoch auch in diesem Falle das Tierexperiment.

Es liegt auf der Hand, dass für die Wirkung wiederholter Blutungen auf den Organismus zwei Factoren von entscheidender Wichtigkeit sein müssen: 1. die Grösse des einzelnen und des Gesamtblutverlustes, und 2. die Schnelligkeit, mit welcher der eine Blutverlust dem anderen folgt.

Aus den Erfahrungen, über die wir bei der Regeneration des Blutes nach einmaligem Blutverlust berichtet haben, geht hervor, dass selbst sehr grosse Einbussen an Blut vom gesunden Körper in ziemlich kurzer Zeit völlig wieder ersetzt werden. Quincke hat ferner gezeigt, dass man Hunden allmählich, im Verlaufe von 4—5 Monaten, fast das Doppelte ihrer gesamten Blutmenge entziehen und einen vollständigen Wiederersatz des entzogenen Blutes beobachten kann. Die notwendige Voraussetzung für diese völlige Compensation ist, dass zwischen je zwei Blutentziehungen ein Zeitraum liegt, der zu einer völligen Regeneration des Blutes nach der ersten Haemorrhagie ausreicht. Dass beim Menschen die Verhältnisse wohl ganz entsprechende sind, darüber fehlt es zwar an exacten Bestimmungen, aber die häufige klinische Erfahrung, besonders aus den alten Zeiten des Aderlasses, spricht dafür, dass selbst grosse wiederholte Blutverluste keine chronischen Zustandsveränderungen hinterlassen, wenn grössere Zwischenpausen zwischen den einzelnen Haemorrhagien liegen.

Andere Folgen müssen sich naturgemäss geltend machen, wenn es zu einem zweiten Blutverlust kommt, bevor noch die völlige Regeneration des Blutes nach dem ersten vollendet ist, oder wenn gar mehrfach wiederholte Blutungen einander schnell folgen. Unter diesen Umständen können schon erheblich kleinere Gesamtverluste, als in den Quincke'schen Versuchen den Tieren ohne dauernden Schaden beigebracht worden sind, schwere chronische, ja irreparable Schädigungen des gesamten Organismus herbeiführen.

---

*) Zu erwähnen ist hier, dass einige Autoren, z. B. Dunin, auch die Chlorose als eine Folge chronischer kleiner Blutverluste innerhalb des Darmtractus ansehen.

Wie gross die Menge Blutes ist, die ein Mensch in verhältnismässig kurzem Zeitraume durch häufig wiederholte Blutverluste verliert, kann naturgemäss selbst annähernd nicht festgestellt werden. Alexandrow, ein russischer Arzt, der als Phthisiker selbst vielfach Haemoptoe erlitt, hat die jedesmal verloren gegangene Menge Blutes bestimmt und nach seinen Angaben in $6^1/_2$ Monaten circa 20 *kg* Blut, d. h. bei einem Körpergewicht von 65 *kg* ungefähr das Vierfache der gesamten Blutmenge eingebüsst; nach seinem Krankheitsbericht hat er sich darnach wieder gut erholt. Dass fortgesetzte, in nicht zu grossen Zwischenräumen einander folgende Blutverluste, von denen jeder einzelne unschädlich wäre, zu einem chronischen anaemischen Zustand führen müssen, geht aus der Wirkungsweise der Blutung überhaupt, wie wir sie bei der acuten Anaemie kennen gelernt haben, zur Genüge hervor. So lange die jedesmal begonnene Regeneration von neuem immer wieder unterbrochen wird, so lange kann naturgemäss auch das Blut in seinen einzelnen Bestandteilen nicht die vollen Werte erreichen. Sistiert dann endlich die Blutung, so geht die Restitution viel langsamer vor sich als bei gleich schwerer acuter Anaemie. So hat man in Tierversuchen nachgewiesen, dass der Zeitraum bis zur Herstellung der normalen Blutzusammensetzung immer grösser wird, je häufiger sich die Blutverluste wiederholen. Laache hat entsprechende klinische Beobachtungen mit einander verglichen. Er fand z. B. bei einer acuten posthaemorrhagischen Anaemie, dass die Zahl der roten Blutkörperchen innerhalb von zwei Monaten von 1·6 Millionen bis zur Norm sich erhob, dagegen beanspruchte bei einem Haemorrhoidarier, dessen Anaemie durch jahrelange häufige Blutungen herbeigeführt war, die Umwandlung der Blutkörperchenzahl von 2·6 Millionen in die Normalzahl acht Monate, obwohl neue Blutverluste von Beginn der Behandlung ab nicht wieder auftraten.

Über eine gewisse Grenze ist aber der Organismus überhaupt nicht mehr fähig, die durch die wiederholten Blutverluste gesetzten Alterationen gänzlich auszugleichen. Gerade in dieser Beziehung sind individuelle Verschiedenheiten in ausserordentlich grossen Breiten zu beobachten.

Ist nun die Resistenz des Körpers gebrochen, so bildet sich als Folgezustand eine chronische Anaemie heraus, die von den einfachen chronischen Anaemieen anderen Ursprunges durch keine besonderen Merkmale zu trennen ist, und deren Erscheinungen daher gemeinsam mit denen der ganzen Gruppe später besprochen werden.

β) Die Entstehung der einfachen chronischen Anaemie durch ungünstige hygienische Bedingungen.

Der Gruppe der posthaemorrhagischen Anaemieen, deren Ätiologie und Pathogenese durch klinische Beobachtung und Experiment in jedem wünschenswerten Grade aufgeklärt ist, schliesst sich eine praktisch sehr bedeutsame Reihe anaemischer Zustände an, welche auf die chronische Einwirkung ungünstiger hygienischer Verhältnisse zurückzuführen sind, deren Entstehungsweise aber in den meisten Punkten uns noch dunkel ist. So viel ergiebt sich aus einer sorgfältigen Aufnahme der Anamnese in allen diesen Fällen, dass nicht ein einzelner Factor, sondern mehrere zugleich mitgewirkt zu haben scheinen, die Zusammensetzung des Blutes zu verschlechtern, und es gelingt fast nie, hierbei die Verletzung eines hygienischen Principes als alleinige oder Hauptursache für den anaemischen Zustand nachzuweisen. Das allzuhäufige Beispiel für diese Erkrankungen bietet die Anaemie der Proletarier in den Grossstädten, welche als eine Folge aller der Schädigungen angesehen wird, mit denen die sociale Not auf den Organismus einstürmt: die an Menge und Beschaffenheit unzureichende Nahrung; die allen hygienischen Forderungen spottenden Wohnungsverhältnisse, mit ihrem Mangel an hellem Licht und reiner Luft; die übermässigen körperlichen Anstrengungen, die ungenügende Erholung und neben diesen physischen Schädlichkeiten die psychischen Alterationen der Sorge, des Kummers. Die chronische Einwirkung dieser Summe von Gefahren, die bei praedisponierten Individuen zu Organerkrankungen jeder Art führt, kann selbst die Widerstandsfähigsten in ihrer Gesundheit nicht unerschüttert lassen, und der häufigste Ausdruck hierfür ist eine chronische Anaemie. Wenn diese Beziehungen auch nicht nur jedem Arzte, sondern jedem Gebildeten geläufig sind und selbstverständlich erscheinen, so ist eine exacte wissenschaftliche Analyse derselben bisher nicht geglückt, ja in ganz wesentlichen Punkten bisher noch nicht einmal versucht. Der Hauptgrund für diese auffallende Lücke liegt wohl darin, dass Kranke dieser Art, also einfach anaemische Kranke, ohne irgendwelche Organerkrankungen, einer klinischen Behandlung sich nicht zu unterziehen pflegen, weil sie entweder das Krankhafte ihres Zustandes nicht erkennen, oder ihm nicht genügend Bedeutung beilegen.

Die Thatsache drängt sich aber dennoch dem Arzte und Hygieniker durch ihre Häufigkeit so sehr auf, dass zahlreiche experimentelle Arbeiten dem Studium des Einflusses der einzelnen hygienischen Factoren auf die Blutzusammensetzung gewidmet sind. Es muss aber betont werden, dass wir noch sehr weit von der zureichenden Würdigung des Zusammenwirkens aller der erwähnten Momente entfernt wären, selbst

wenn es gelänge, über jedes einzelne von ihnen sichere Ergebnisse zu erzielen.

Verhältnismässig am meisten ist noch **der Einfluss der unzureichenden Ernährung** auf die Blutbeschaffenheit studiert, weil die Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels dieser Frage schon von jeher grosses Interesse entgegengebracht hat.

Bei Tieren und bei Menschen ist in zahlreichen Arbeiten hervorragender Forscher, unter denen vor allen anderen Heidenhain, Panum, C. Voit zu nennen sind, der Einfluss der unzureichenden Ernährung auf den Organismus geprüft worden; und zwar liegen sowohl über Herabsetzung der Menge der Nahrung, als über qualitative Unzulänglichkeit derselben reichliche Untersuchungen vor. Soweit die Haematologie aus diesen Arbeiten directe Förderung erfahren hat, wollen wir im Folgenden auf sie eingehen.

Bemerkenswert sind in erster Reihe die Versuche darüber, wie der Mensch oder der tierische Organismus auf die gänzliche Entziehung der Nahrung reagiert. Bekanntlich wurden in dieser Richtung zahlreiche Ergebnisse an den sogenannten „Hungerkünstlern" gewonnen, welche sich freiwillig eine längere absolute Nahrungsentziehung, bei reichlicher Wasserzufuhr, auferlegten, und so sind wir der Notwendigkeit überhoben, von einigen wenigen Fragen abgesehen, die Resultate von Tierversuchen auf den Menschen zu übertragen, ein Verfahren, welches, wie mehrfach betont, gerade in der Haematologie zu grossen Irrtümern Veranlassung geben kann.

Wir wollen von den Untersuchungen ausgehen, die Senator und F. Müller an den Hungerkünstlern Cetti und Breithaupt angestellt haben, und die sich bekanntlich auf eine absolute Enthaltung von Nahrung, bei beliebigem Genuss von Wasser, bezogen. Bei Cetti dauerte die freiwillige Hungerperiode 10 Tage, und das Körpergewicht sank in dieser Zeit von 57 auf 50·6 *kg*. Die hierbei angestellten haematologischen Untersuchungen beschränkten sich auf die Bestimmung des relativen Haemoglobingehaltes, die Zählung der weissen und der roten Blutkörperchen. Die Zahl der roten Blutkörperchen im mm^3 war am Ende des Versuches um 1 Million höher als am Anfang; die Zahl der Leucocyten erfuhr eine Verminderung von 12.000 auf 4200, der Haemoglobingehalt sank von 115% auf 85—90%. Bei Breithaupt, welcher nur 6 Tage hungerte und 3·5 *kg* abnahm, blieb die Zahl der roten Blutkörperchen etwa unverändert, die Leucocytenzahl sank auf 6500; der Haemoglobingehalt stieg von 107% an auf 130%.

Da diese Resultate von Senator und Müller in vollem Einklang mit zahlreichen früheren Tierversuchen und anderen Beobachtungen an Hungerern stehen, so sind sie ausreichend, um hier zu zeigen, dass die

extremste acute Nahrungsentziehung nicht im stande ist, Oligocythaemie oder Oligochromaemie zu erzeugen. Vielleicht ist hierbei die Thatsache von grossem Einfluss, dass die betreffenden Personen jeden wünschenswerten hygienischen Comfort genossen und auch, da sie ja völlig freiwillig zu den Versuchen sich hergaben, von jeder psychischen Alteration verschont blieben.

Nach einer Richtung jedoch bedürfen die Beobachtungen am Menschen eine Ergänzung durch den Tierversuch; denn nur mit dieser Hülfe war es bisher möglich, ein Urteil darüber zu erhalten, wie bei solchen Hungerversuchen die gesamte Blutmenge sich verhält. Die völlige Übereinstimmung in den Ergebnissen der Tierversuche von Heidenhain, Panum, Voit zeigt in dieser Beziehung deutlich, dass bei den verhungernden Tieren das Blut fast genau proportional dem Körpergewicht in seiner Masse absolute Einbusse erlitten hat. Demnach bleibt das Procentverhältnis der Blutmenge zur gesamten Körpermasse ungestört. Zum Beispiel betrug die Blutmenge bei dem normalen Controlhund Voit's 8·5 % des Gewichtes von Eingeweiden und Muskeln, bei dem verhungerten Tier 8·8 %. Dabei enthielt das Blut des Versuchstieres 21·75 % feste Bestandteile, gegenüber 18·11 % des Blutes vom normalen Tier. Ferner war bei diesen Versuchen das relative Verhältnis der wesentlichsten Blutbestandteile zu einander nicht in merkbarer Weise verändert; nur die Trockensubstanz des Serums, und zwar sowohl des Eiweissgehaltes als seiner Salze, erfuhren nach Panum eine Abnahme.

Wenn auch aus diesen Angaben hervorgeht, dass es bei completer Inanition zu einer ziemlich bedeutenden absoluten Verminderung der Blutmenge kommt, so ist es trotzdem nicht angängig, von einer Oligaemie zu sprechen, da ja das betreffende Tier nach der Inanition genau so viel Blut besitzt wie ein normales, gesundes Tier von gleichem Körpergewicht.

Wir können demnach aus dem exacten Experimente beim Menschen und an Tieren den Schluss ziehen, dass die acute völlige Nahrungsentziehung nicht im Stande ist, eine Anaemie zu erzeugen.

Nicht ganz so bestimmt können wir unser Urteil über die Beeinflussung der Blutbeschaffenheit durch subacute oder chronische Unterernährung abgeben. Im Gegensatz zu der absoluten acuten Inanition, deren Erforschung im Grunde genommen doch ein vorherrschend theoretisches Interesse befriedigt, bilden die Untersuchungen über die Folgen einer zeitweiligen oder lang fortgesetzten unzureichenden Ernährung eines der wichtigsten Capitel der praktischen Hygiene und der klinischen Medicin. Es würde den Rahmen der hier gestellten Aufgabe weit überschreiten, wenn wir dieses wichtige Forschungsgebiet hier auch nur

in seinen allgemeinen Grundlinien abzustecken versuchen wollten; es bleibt uns auch hier nur übrig, die Befruchtung, welche der Lehre von den Erkrankungen des Blutes durch diese Arbeiten zu teil geworden ist, zu würdigen.

Gang und gäbe ist die Vorstellung, dass unzureichende Ernährung Blutarmut erzeuge, und sie hat um so fester Wurzel gefasst, als die tägliche Erfahrung zeigt, dass schlecht genährte Menschen fast ausnahmslos auch sehr blass sind, und weil a priori ja auch der Zusammenhang zwischen der Unterernährung und der Anaemie ganz plausibel erscheint. Nach der Immermann'schen Determination wäre in dieser Form der Anaemie gewissermassen das Gegenstück zu der acuten posthaemorrhagischen Anaemie zu sehen und sie als reinster Typus der „hypoplastischen“ Anaemie zu bezeichnen.

Eingehende Beobachtungen am kranken Menschen und im Tierexperiment zwingen jedoch dazu, diese Vorstellung aufzugeben.

Wohl zuerst hat Sahli und nach ihm Laache, Oppenheimer und andere darauf hingewiesen, dass sich häufig bei Kranken mit sehr blasser Haut und Schleimhaut Blut von normalem Haemoglobingehalt und Körperchenzahl findet. Diese Thatsache ist jederzeit von neuem zu erhärten und besonders häufig an Kranken zu constatieren, die durch irgend ein Grundleiden, z. B. Tuberculose, zu erheblicher Abmagerung gekommen sind.

Schon diese Beobachtungen genügen, um die Beziehungen zwischen Ernährungszustand und Blutbeschaffenheit als durchaus nicht so innig klarzulegen, wie man sie anzunehmen leicht geneigt ist.

Die Lösung dieser Fragen haben schon vor geraumer Zeit, lange vor den Klinikern, die Physiologen angebahnt. Sie haben gelehrt, dass nicht so sehr eine zu geringe Nahrungsmenge, als vielmehr ganz bestimmte qualitative Unzulänglichkeit der Ernährung von ungünstigem Einfluss auf die Beschaffenheit sind. Verdeil hat schon 1849 demonstriert, dass Hunde, mit Brot gefüttert, ganz erheblich weniger Eisen in der Blutasche aufweisen, als wenn sie eine reichliche Fleischnahrung erhalten. Später haben Voit und seine Schule (cf. Ssubottin) allgemein den Satz aufgestellt, dass der Haemoglobingehalt des Blutes schwankt je nach dem Eiweissgehalt der Nahrung.

Diese Untersuchungen nahm in neuerer Zeit v. Hösslin wieder auf. Zunächst bestätigte er in Monate lang fortgesetzten Versuchen, dass eine chronische, selbst hochgradige Unterernährung an sich zwar das Körpergewicht ausserordentlich herabdrücken kann, dass aber die Blutwerte bei einem so ernährten Tier von denen eines physiologisch ernährten nicht übertroffen werden.

Von zwei Hunden gleichen Wurfs und reiner Race fütterte er den einen (Anfangsgewicht 3·2 *kg*) von Beginn an nur mit einem Drittel der Nahrungsmenge des anderen (3·1 *kg*). Am 56. Tage wog der letztere 11·6 *kg* und hatte 10·2% Haemoglobin, der andere wog 5·5 *kg* und hatte 11·2% Haemoglobin. Nach vier Monaten waren die Zahlen:

		Kg	Hb.	Rote Blutkörperchen
	I	23·4	14·9	6·82 Millionen
	II	8.5	16·0	7·97 „
Nach $1^1/_2$ Jahren	I	30·3	17·6	8·3 Millionen
	II	9·5	15·5	7·3 „

Es ist klar, dass Versuche in dieser Richtung am Menschen nicht angestellt werden können. Die, welche Grawitz an sich selbst und einigen anderen gesunden Individuen ausgeführt hat, waren natürlich nur von sehr kurzer Dauer, so dass die vorübergehende Unterernährung nicht einmal zu einer Gewichtsabnahme der Versuchspersonen führte.

Weiterhin hat v. Hösslin den Einfluss qualitativer Unterernährung studiert und durch seine Tierversuche gezeigt, dass erhebliche Unterschiede in der Blutzusammensetzung im Sinne einer Haemoglobinverarmung **nur durch den verschiedenen Gehalt der Nahrung an Eisen,** nicht, wie man früher glaubte, an Eiweiss, bedingt seien. In den letzten Jahren hat die lebhafte Discussion über die Eisentherapie eine grosse Zahl von Arbeiten desselben Inhalts gezeitigt (Bunge, Kunkel u. A.), und in Bestätigung der Hösslin'schen Resultate zeigte sich vielfach, dass durch eisenarme Nahrung, z. B. durch eine über die Zeit der physiologischen Lactation hinaus fortgesetzte ausschliessliche Milchernährung, Anaemieen selbst schweren Grades erzeugt werden.

Von einem wohl einzig dastehenden analogen Falle beim Menschen berichtet Häusermann. Er hatte Gelegenheit, einen 18 Jahre alten Gewerbeschüler zu beobachten, welcher nie etwas anderes als Milch genossen hatte; hin und wieder hatte er wohl den Versuch gemacht, Brot und Obst zu essen, jedoch konnte er sich nicht daran gewöhnen; gegen Fleisch, Eier, Butter, Käse, Gemüse hatte er eine unüberwindliche Abneigung. Der gesammte Habitus dieses Mannes war ein ausgesprochen anaemischer: Blassgelbliches Aussehen, kalte Füsse und Hände, leichte Ermüdbarkeit, leichte Erregbarkeit des Pulses. Die Zahl der roten Blutkörperchen betrug 5,000.000, der Haemoglobingehalt 60% Gowers.

Auf dieser Grundlage erklärt sich sicherlich der grösste Teil der „Anaemieen durch Inanition" durch eine zu geringe Aufnahme solcher Nahrungsmittel, aus denen der Körper seinen Eisenbedarf vorzugsweise deckt, also namentlich durch den Mangel an Fleisch. Dieses als das relativ teuerste Nahrungsmittel kann die ärmere Bevölkerung sich nur in unzureichender Menge, oft auch gar nicht beschaffen; und das gleiche gilt in den Städten von den eisenreichsten Vegetabilien, als Spinat, Spargel, Obst. In dieser Thatsache werden wir eine der wichtigsten Ursachen der Proletarieranaemie zu erblicken haben. — —

Ein zweiter Factor, welchem gemeinhin ein grosser Einfluss auf die Blutbeschaffenheit a priori beigemessen wird, ist das **Licht.** Oft hat man gerade in Bezug hierauf das Haemoglobin dem Chlorophyll an die Seite setzen wollen und die Vermutung ausgesprochen, dass ebenso wie jenes bei Lichtabschluss sich nicht bilden kann, so auch die Haemoglobinbildung der Anregung durch das Tageslicht unbedingt bedarf. Man sah einen Beweis für diese Anschauung eben in der Thatsache, dass die Bewohner lichtarmer Wohnungen häufig blass und anaemisch sind. Auch in diesem Punkte haben die Forschungen der letzten Jahre gezeigt, dass diese Vorstellung durch nichts zu begründen ist, im Gegenteil exacten Beobachtungen direct widerstreitet. Schoenenberger hat jüngst in einer umfangreichen Monographie unser Wissen über die physiologischen Wirkungen des Lichtes zusammengefasst und im besonderen auch der Frage über die Wirkungen des Lichtabschlusses auf das Blut seine Aufmerksamkeit zugewendet. Schoenenberger führt zwei Beobachtungen an, die besser als jeder Laboratoriumsversuch uns zeigen, dass selbst langdauernder Abschluss des Lichtes, wenn im übrigen die Lebensbedingungen nicht ungünstige sind, dem Organismus keinen Nachteil zufügt. Schoenenberger hat von einer grösseren Zahl von Tierärzten über den Gesundheitszustand von Pferden sich berichten lassen, welche 10—24 Jahre ununterbrochen, ohne jemals wieder von einem Strahl der Sonne getroffen zu werden, in Bergwerksschächten arbeiteten. Nach diesen Berichten bewahrten die Pferde einen ausgezeichneten Gesundheitszustand, und niemals ist eine Erkrankung, die auf Lichtmangel zurückzuführen gewesen wäre, beobachtet worden. Derselbe Autor erwähnt ferner den Bericht des Arztes der Nansen'schen Nordpolarexpedition, Dr. Blessing, welcher über Blutuntersuchungen während dreier langer Polarnächte von je 140—150 Tagen berichtet und ausdrücklich hervorhebt, dass weder ein anaemischer Zustand sich ausgebildet hat, noch überhaupt Schädigungen des Organismus während dieser langen Entbehrung des Lichtes beobachtet wurden. Wenn also von anderen Polarreisenden berichtet worden ist, dass die Mitglieder der Expeditionen unter dem Einfluss der Polarnacht eine grüngelbe Gesichtsfarbe bekamen und auch andere Störungen ihres Gesundheitszustandes erlitten, so geht aus Blessing's Angaben hervor, dass nicht dem Lichtmangel, sondern anderen hygienischen Unzuträglichkeiten, vielleicht der Kost, die Schuld an den pathologischen Veränderungen beigemessen werden muss.

Nach diesen beiden grossen Beobachtungsreihen, die ja bezüglich der Dauer und der Intensität des Lichtabschlusses Extreme bedeuten, wie sie im alltäglichen Leben gar nicht vorkommen, erscheint eigentlich jedes Tierexperiment nach dieser Richtung hin überflüssig. Erwähnt sei deshalb nur kurz, dass Schoenenberger einige Kaninchen 30—40 Tage

bei absoluter Dunkelheit liess. Er konnte dann die überraschende Thatsache constatieren, dass das Gesamtblut während dieser Zeit progressiv eine mässige Zunahme an Zellen und festen Substanzen zeigte; die mikroskopische Untersuchung des Blutes bot keine bemerkenswerte Abweichung von der Norm. Nach diesem Material werden wir also der Annahme, Mangel des Lichtes könne zu der Entstehung einer Anaemie beitragen, entgegentreten müssen.

Ein ungünstiger Einfluss auf den Gesundheitszustand der Bewohner entspringt zweifellos der **verdorbenen Luft** in den Wohnungen der armen Bevölkerung in Stadt und Land. Wir nennen die Luft verdorben, wenn ihr gasförmige Bestandteile beigemischt sind, welche den Geruchsinn beleidigen oder sogar direct die Atmungswege reizen. Wenn wir von den durch gewerbliche Betriebe herbeigeführten Verunreinigungen der Luft absehen, so wird die grösste Bedeutung den aus den Abfallstoffen des menschlichen Haushaltes herrührenden Zersetzungsproducten in dieser Beziehung zukommen. Insbesondere sind hier Schwefelwasserstoff, Ammoniak, flüchtige Fettsäuren zu nennen, die nach Flügge oft in so geringen Mengen der Luft beigemischt sind, dass sie chemisch gar nicht nachgewiesen werden können, wohl aber den Geruchsinn noch empfindlich belästigen. Wie die ungünstigen Wirkungen der verdorbenen Luft auf den Gesundheitszustand des Menschen erklärt werden müssen, ist auch noch keineswegs klargestellt. Zwar stellt sich in verdorbener Luft häufig ein Gefühl des Ekels ein; die Respiration wird flacher, indem man unwillkürlich auf diese Weise die Aufnahme der üblen Dünste auf das geringste Mass zu beschränken sucht. Aber diese Sensationen stumpfen sich ja ziemlich schnell ab, und sehr häufig nehmen selbst sehr empfindliche Personen einen schlechten Geruch, dem sie dauernd ausgesetzt sind, überhaupt nicht mehr wahr, und auch ihre Atmung ist eine normal tiefe. Es ist aber wohl nicht ganz auszuschliessen, dass die gasförmigen Beimengungen der Luft, wenn sie auch in so sehr geringen Mengen in ihr enthalten sind, bei langer Dauer der Einwirkung die Blutzusammensetzung zu schädigen vermögen.

Genaues wissen wir in dieser Beziehung nicht; und so müssen wir am Schlusse dieses Abschnittes uns bescheiden, noch einmal die unbezweifelbare Thatsache hervorzuheben, dass lediglich eine dauernde und schwere Verletzung der hygienischen Grundregeln bei zahlreichen Individuen einen chronisch anaemischen Zustand erzeugt, ohne dass wir uns immer über die Art seiner Entstehung bestimmt Rechenschaft geben können; die bei weitem grösste Bedeutung kommt wohl der unzureichenden Ernährung zu.

γ) Die Anaemie als Begleiterscheinung und Folge anderer Krankheiten.

Die innigen Wechselbeziehungen, welche das Blut zu allen Organsystemen des Körpers unterhält, bringen es mit sich, dass kaum ein umfangreicher oder erheblicher pathologischer Vorgang im Körper sich abspielt, ohne dass auch das Blut in irgend welcher Weise beeinflusst wird. Wenn auch bisher die Hoffnung sich nicht erfüllt hat, dass für bestimmte Krankheitsformen bestimmte Veränderungen der Blutzusammensetzung sich aufdecken lassen und daraus diagnostische und prognostische Momente abzuleiten sein würden, so haben doch die einschlägigen Untersuchungen bei acuten und chronischen Krankheiten in dieser Richtung so viel positive Ergebnisse gezeitigt, dass die Klinik auch weiterhin eine wichtige Aufgabe darin sehen muss, dieses Material, vielleicht mit Hülfe verfeinerter Methoden zu vervollständigen, abzurunden und ihm so auch erhöhte praktische Bedeutung zu verleihen.

Von den Veränderungen, welche das Blut unter dem Einfluss anderer Krankheiten erleidet, kann jedoch nur ein geringer Teil als anaemische bezeichnet werden; denn in vielen Zuständen verändert sich das Blut zwar in gewissen chemischen und morphologischen Eigenschaften, aber sein Bestand an Haemoglobin erfährt keine Abweichung von der Norm. In letzter Linie, durch secundäre Einflüsse, kann allerdings wohl jede Krankheit anaemisierend wirken, aber es heben sich doch einige bestimmte pathologische Zustände hervor, bei denen mit einer gewissen Regelmässigkeit oder in besonders hohem Grade anaemische Beschaffenheit des Blutes sich findet.

Wenn wir zunächst ganz allgemein die Schädlichkeiten, durch welche Krankheiten anderer Organe die Beschaffenheit des Blutes verschlechtern können, uns vor Augen führen, so spielen auch hierbei die in den beiden vorigen Capiteln behandelten Ursachen der Anaemie eine bedeutende Rolle. Vor allem ist ja, von ganz vereinzelten Krankheiten abgesehen, fast immer mit dem Kranksein eine Herabsetzung der Nahrungsaufnahme verbunden. Diese gehört teils zum Wesentlichen des Grundleidens selbst, z. B. bei den Erkrankungen der Verdauungsorgane, oder wird durch die als Folge der Bettruhe, des Fiebers u. s. w. eintretende Appetitstörung bedingt. Die Wirkung dieser relativen Inanition, die wir im vorigen Abschnitt genauer besprochen haben, wird natürlich durch das Zusammenwirken mit anderen Schädlichkeiten noch wesentlich erhöht.

Eine kleine Reihe von Krankheiten führt häufig zu mehr oder minder schweren Blutverlusten (vgl. S. 41), und es wird dadurch der

oben ausführlich geschilderte posthaemorrhagische anaemische Zustand herbeigeführt, der nun noch durch die Blutläsionen anderen Ursprungs gesteigert wird.

Wenn wir an anderer Stelle die Entstehung anaemischer Zustände durch Einbusse am Blutgewebe selbst besprochen haben, so erschien die Verknüpfung zwischen Ursache und Folge die denkbar engste und durchsichtigste. An diese Gruppe schliessen sich nun diejenigen Anaemieen an, welche wir den pathologischen Verlusten des Körpers an anderen wertvollen Substanzen folgen sehen. In erster Reihe lenkt sich hier unsere Aufmerksamkeit auf Vorgänge, wo subacut oder chronisch ebenfalls ein hoch organisiertes, zellenreiches Material in grösseren Mengen dem Organismus entzogen wird. Hierher gehören zunächst langdauernde **Eiterungen,** durch welche fort und fort dem Körper wichtige Bestandteile verloren gehen, zumal da der Aufbau dieser Materie eine grosse Summe von Spannkräften erfordert. Es bedarf keines Beweises, dass in dem Haushalt des Organismus ein erheblicher Fehlbetrag erzeugt wird, wenn er solch hochwertiges Material in grossen Mengen producieren muss und es ohne eigene Verwertung einbüsst. Auch reichlicher Verlust an zellfreier, aber chemisch hochstehender Substanz, z. B. an Eiweiss, bei der Albuminurie oder Exsudatbildung muss zu ähnlichen Folgen führen.

Aber nicht so klar wie bei den Blutverlusten liegt die Verbindung zwischen der Ursache, dem Verlust an Zellen und Säften, einerseits und der Folge, dem anaemischen Zustand, zu Tage; ausserdem fehlen uns hier fast ganz die experimentellen Untersuchungen, aus denen wir so reichliche Belehrung bei der Besprechung der posthaemorrhagischen Zustände schöpfen konnten. Die Frage liegt zudem hier viel verwickelter; denn die Wirkung des Verlustes an Zellsubstanzen pflegt ja nur einen Teil und vielleicht einen verhältnismässig unbedeutenden Teil der Gesamtwirkung der eiterigen Processe auszumachen. Wenn man sich aber vergegenwärtigt, welche grosse Mengen von Zellmaterial bei diesen dem Körper endgültig verloren gehen, so scheinen dieselben an Masse vielfach den bei acuten, subacuten oder chronischen Haemorrhagieen gesetzten Substanzverlusten überlegen zu sein. Wenn natürlich auch bei der posthaemorrhagischen Anaemie die verloren gegangenen roten Blutkörperchen in erster Reihe entscheidend für die Entstehung der Blutarmut sind, so ist ein Vergleich doch immerhin statthaft, da die weissen Zellen des Eiters durch ihren hohen Nucleïngehalt ebenfalls als Zellen hohen biologischen Wertes sich kennzeichnen. Zu dieser directen Einbusse des Körpers in seinem Bestande tritt nun noch ferner die ausserordentliche Inanspruchnahme des Knochenmarkes, welches bei lange unterhaltener Eiterung wesentlich erhöhten Anforderungen zu genügen hat. Man kann sich der Meinung nicht verschliessen, dass unter einer längeren

Dauer dieses Zustandes die physiologische Function des Knochenmarkes, die Blutneubildung, leiden muss. Eine wertvolle Stütze für diese Anschauung finde ich in neuen Beobachtungen von Roger und Josué, welche bei experimenteller Staphylocoecceninfection der Versuchstiere das Knochenmark histologisch untersuchten und fanden, dass unter dem Einflusse des Eitererregers das Fett im Mark erheblich schwindet und die Zellen proliferieren; und zwar herrschen hierbei die neutrophilen granulierten, besonders die mononucleären, vor; die eosinophilen werden relativ gering an Zahl. Wir erkennen also bei den eiterigen Processen — abgesehen von den Wirkungen des Fiebers und der Bacteriengifte, die wir an anderer Stelle besprechen — zwei Momente, welche wir in Beziehung zu der consecutiven Anaemie zu bringen haben: den Verlust an hochwertigem Material und die Überanstrengung des wichtigsten blutbereitenden Organes.

Was von der Bedeutung der Eiterungen für die Entstehung anaemischer Blutbeschaffenheit als Wirkung des blossen Substanzverlustes gilt, kann auch auf ähnliche Vorgänge bezogen werden. Hierzu gehören die **Spermatorrhoë, Lactorrhoë,** reichlicher Epithelverlust und Schleimabgang bei Katarrhen der Respirationsorgane oder des Darmtractus. Ebenso steht der erhöhten Inanspruchnahme des Knochenmarkes hier die überaus gesteigerte Thätigkeit der Drüsensecretion gegenüber; es addiert sich also auch hier zu dem Stoffverbrauch eine Verschwendung von Kraft, da die erhöhte Zellthätigkeit in keiner Weise dem Organismus zu gute kommt.

Hieran schliessen sich eng die Verluste des Körpers an wertvollen, aber nicht organisierten chemischen Substanzen, insbesondere die **Albuminurie.** Die Wechselbeziehungen zwischen der Albuminurie und der Blutbeschaffenheit haben schon die älteren Forscher, Andral und Gavarret, Frerichs, Cohnheim und Lichtheim u. a., zu grossen Untersuchungen angeregt, aber besonders in den letzten Jahren sind über diesen Gegenstand zahlreiche Arbeiten geliefert worden, von denen wir auf die von Hammerschlag, Dieballa, Askanazy Bezug nehmen wollen.

Dieballa ist aus einer grösseren Reihe von Bestimmungen zu Durchschnittszahlen gekommen, die geradezu eine Proportion zwischen dem Grade der Albuminurie und der Hydraemie erkennen lassen. Aber so einfach, wie es dem flüchtigen Nachdenken erscheinen möchte, sind diese Beziehungen keinesfalls, was man desto schärfer erkannt hat, je genauer man in das Detail dieser Untersuchungen eingegangen ist. Der Verlust an Eiweiss durch den Harn ist nur in wenigen Fällen so bedeutend, dass die Stoffwechselbilanz dadurch negativ wird; der Verlust kann durch die Nahrungsaufnahme leicht ersetzt werden. Dennoch sehen wir in vielen

solchen Fällen unzweifelhaft Anaemie sich herausbilden. Eine unangreifbare Erklärung hierfür ist allerdings bisher noch nicht geglückt, so dass manche Autoren nur durch Complicationen, wie Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen u. s. w., die Anaemie aus der Albuminurie erklären zu können glauben; andere wieder greifen auf toxische Wirkungen zurück, welche die durch die mangelhafte Function der Nieren im Kreislauf zurückgehaltenen Stoffe auf das Blut ausüben sollen.

Wenn auch die Erklärung für die Thatsache der Entstehung der Hydraemie aus der Albuminurie Schwierigkeiten bereitet, diese selbst kann dadurch nicht erschüttert werden. Dass nun die Hydraemie als solche auf die roten Blutkörperchen direct schädigend wirkt und so zu einer wahren Anaemie im Sinne einer absoluten Verminderung des Haemoglobins führt, darauf haben wir an anderen Stellen schon mehrfach hinzuweisen Gelegenheit gehabt.

Ein Symptom, welchem allgemein die grösste Bedeutung für die Entstehung anaemischer Zustände beigelegt wird, ist das **Fieber.** Es ist nun auch eine alltägliche Erfahrung, dass eine ganze Reihe acuter und chronischer fieberhafter Krankheiten die klinischen Zeichen einer Anaemie hervorruft. Gar nicht so selten wird hierbei allerdings die Anaemie durch vasomotorische Einflüsse vorgetäuscht, aber auch häufig genug bestätigt die specielle Untersuchung des Blutes die Haemoglobinverminderung. Wenn nun auch die Haemoglobinbestimmungen nicht eindeutig sind und namentlich durch Schwankungen in der Wasseraufnahme und der Wasserabgabe gerade in fieberhaften Zuständen starke vorübergehende Ausschläge des Haemoglobinwertes herbeigeführt werden, so giebt es doch eine Reihe von Thatsachen, die auf eine wirkliche Einbusse an Haemoglobin im Fieber hinweisen. Hierher gehört vor allen die Hydrobilirubinurie. Mit aller Schärfe hat wohl zuerst Viglezio den Standpunkt vertreten, dass die Menge des Urobilins ein Mass für die zerstörende Wirkung ist, welcher die roten Blutscheiben durch infectiöses und toxisches Material ausgesetzt sind. Auch Hoppe-Seyler, welcher bei starker localer und allgemeiner Tuberculinreaction Icterus und erhöhte Hydrobilirubinausscheidung durch den Harn beobachtete, sieht hierin den directen Beweis, dass Tuberculin in fiebererzeugenden Dosen auf den Blutfarbstoff zerstörend wirkt.

Wenn nun auch die Verschlechterung der Blutzusammensetzung unter dem Einflusse des Fiebers sichergestellt ist, so erübrigt es sich nicht, klarzulegen, welchem Factor hierbei die entscheidende Rolle zufällt. Nach dem heutigen Stande der Forschung müssen wir in dieser Frage

ähnlich vorgehen wie in der Frage der Beziehungen zwischen fieberhaften Krankheiten und Eiweisszerfall. Hier haben zahlreiche zuverlässige Untersucher bekanntlich gezeigt, dass die **Temperaturerhöhung** an sich nur zum geringen Teil den erhöhten Stoffverbrauch bedingt. Ganz analog hat man auch versucht, durch künstliche Hyperthermie einen Hauptfactor des Fiebers für sich in seiner Wirkung auf die Blutbeschaffenheit zu studieren. Nach den Beobachtungen von Breitenstein, A. Loewy u. a. scheint die künstliche Überhitzung die Qualität des Blutes gar nicht zu verändern, sondern nur durch vasomotorische Einflüsse eine andere Verteilung der Blutflüssigkeit und der körperlichen Elemente zu bewirken. Nur Ziegler und Werhowsky berichten, bei Tieren, die sie verschieden lange Zeit (2—29 Tage) in Bruttemperatur gehalten hatten, eine enorme Zunahme des Haemosiderin in Knochenmark und Milz als ein Zeichen erhöhter Haemoglobinzerstörung gefunden zu haben.

Wir müssen uns aber stets bewusst bleiben, dass die durch Erhöhung der Aussentemperatur oder durch den Wärmestich künstlich erhöhte Eigenwärme des Tieres durchaus nicht mit dem Fieber identisch ist, und dass die bei derartigen Versuchen gewonnenen Resultate nicht ohne weiteres als Beiträge zur Analyse fieberhafter Zustände angesprochen werden dürfen. Nur mit Hülfe **toxischer** Substanzen können wir experimentell Fieber erzeugen, und nur die so erzielten Erfahrungen haben ausschlaggebenden Wert für die Auffassung des natürlichen pathologischen Vorganges. In dieser Hinsicht sind besonders die Proteïne und die Stoffwechselproducte der Bacterien in ihrer Wirkung auf den menschlichen und tierischen Organismus auf das eifrigste studiert worden; vor allem wurden mit Hülfe von Koch's Tuberculin die meisten diesbezüglichen Erfahrungen gesammelt. Auch der Haematologie ist aus diesen Arbeiten mancher Gewinn erwachsen.

Der Einfluss der Bacteriengifte auf das Blut äussert sich, abgesehen von einer directen Anaemisierung, in Änderungen der Leucocytenzahl, Erhöhung oder Herabsetzung seines Wassergehaltes oder Modificationen der Blutverteilung; das sind alles Momente, deren Beziehung zur Anaemie an anderen Stellen gewürdigt worden ist.

Wir können an dieser Stelle die bedeutsamen und interessanten Beobachtungen über die chemotactischen Wirkungen der Bacteriengifte, welche Hyper- und Hypoleucocytose zur Folge haben, nur erwähnen und verweisen in dieser Beziehung auf Teil I dieses Bandes. Ferner streifen wir hier nur die Untersuchungen, welche eine Beschleunigung der Lymphcirculation durch Bacterientoxine, z. B. Tuberculin, Pyocyaneusgift (Gärtner und Roemer), nachweisen; schliesslich haben wir die Ergebnisse von Bouchard, sowie von Charrin und Gley zu erwähnen, welche zeigen, dass in Bacterienextracten, z. B. des Pyocyaneus, sowohl Stoffe

enthalten sind, welche die Erregbarkeit des vasodilatatorischen Centrums herabsetzen, als auch solche, welche das Gegenteil bewirken.

Die Untersuchungen über anaemisierende Wirkung der Bacteriengifte, welche uns hier an erster Stelle interessieren, sind vorläufig noch sehr spärlich. Fischel und Adler beobachteten einen Fall von schwerer Anaemie, bei welchem sie kurz ante mortem einen Streptococcus im Blute fanden. Die Verfasser gewannen aus dem ganzen klinischen Verhalten die Vorstellung, dass der gesamte, etwa ein Vierteljahr lang dauernde Krankheitszustand eine Septicaemie war, bei welchem das Symptom der schweren Anaemie am meisten im Vordergrund gestanden hatte. Sie prüften daher die toxischen Eigenschaften des isolierten Coccus genauer und verwendeten sterilisierte Bouillonculturen, welche sowohl das Gift der Zellleiber als die Stoffwechselproducte enthielten, zu intravenösen Injectionen bei Kaninchen. Das Ergebnis war ein rapides Absinken der Blutkörperchenzahl des Versuchstieres innerhalb weniger Tage (von 6,000.000 auf 1,300.000 in 7 Tagen). — Ähnliche Beobachtungen machte Finkelstein in einem Falle von haemorrhagischer Diathese bei einem Neugeborenen. Hier fanden sich im Blut, kurz ante mortem, nur ausserordentlich wenig rote Blutscheiben, die überdies zumeist sehr blass und schlecht färbbar waren; daneben reichlich völlig ausgelaugte Schatten. Ausserdem waren nach Färbung mit Carbolfuchsin schon mikroskopisch, sowohl frei im Blut, als ganz besonders in den entfärbten Blutscheiben, Diplostreptococcen zu constatieren, die durch das Culturverfahren als echte Streptococcen sich erwiesen. — E. Grawitz konnte einen Fall acutester Streptococceninfection beobachten, in welchem die zerstörende Wirkung des Streptococcengiftes eine ganz enorme Erythrocytolyse zu Wege brachte, so dass bei einer völlig gesunden Frau nach Verlauf von wenigen Stunden nur noch 300.000 rote Blutkörperchen gefunden wurden. Bianchi-Mariotti prüfte in ähnlicher Weise die Wirkung von den Bacterien des Typhus, der Cholera, des Milzbrandes und vom Pyocyaneus und fand, dass die Haemoglobinmenge nach der Injection der Stoffwechselproducte der Mikroorganismen stets abnahm, und dass diese Abnahme in directem Verhältnisse zu der Menge der injicierten Substanzen zu stehen schien.

Diese Beobachtungen haben einen analytischen Wert zunächst wohl nur für haemoglobinaemische Processe, aber indirect kann man aus ihnen die Anschauung ableiten, dass die Bacteriengifte vielleicht in viel geringeren Dosen bei der eigentlich anaemisierenden Wirkung des Fiebers den wichtigsten Factor bilden.

Wenn wir uns nun im Speciellen zu denjenigen Erkrankungen wenden, welche erfahrungsgemäss besonders häufig zu anaemischen Zu-

ständen führen, so spielen wohl die **Krankheiten der Verdauungsorgane** die grösste Rolle.

Wohl jede Erkrankung des Intestinaltractus, wenn sie nicht von einer zu geringen Intensität ist, hat eine Verschlechterung der Blutmischung zur Folge. Katarrhe und die verschiedenartigen Entzündungen des Magens und Darmes, das Ulcus ventriculi oder duodeni, die chronische Obstipation, die acuten und chronischen Infectionskrankheiten im Bereiche der Verdauungsapparate, die Tumoren, die nervösen Magendarmaffectionen, schliesslich die Haemorrhoiden, sie alle sind zweifellos häufig die Ursache anaemischer Zustände. Diese Wirkung ist, von den selteneren Complicationen durch Blutung und Eiterung abgesehen, in der Hauptsache durch Beeinträchtigung der Ernährung, sowie durch das Auftreten toxischer Producte im Magendarmcanal herbeigeführt.

Die Störung der Ernährung kann einmal schon durch die verminderte Esslust bedingt sein, welche die Menge der Nahrung stark herabsetzt. Aber ferner wird die eingeführte Nahrung bei vielen Magendarmkranken gar nicht voll verwertet wie beim Gesunden; denn erstens ist die zur Resorption und Assimilation notwendige Umwandlung der gesamten Nahrung oder bestimmter Arten der Nahrungsstoffe häufig eine unvollkommene, weil die Verdauungssäfte nicht in normaler Weise secerniert werden, und zweitens ist die Resorption ebenfalls stark beeinträchtigt. In manchen Fällen trägt eine sehr erhöhte Peristaltik des Darmes dazu bei, die Störungen der Verdauungsthätigkeit und der Resorption noch zu vermehren. Die Folge dieser drei Momente ist eine relative Inanition, über deren Bedeutung für die Pathogenese der Anaemieen wir oben ausführlich gesprochen haben.

Gewöhnlich mit diesen Störungen vereinigt, seltener für sich allein, stehen toxische Vorgänge innerhalb des Darmcanals.

Es handelt sich um Producte der im Darm sich abspielenden Zersetzungsvorgänge von Nahrungsstoffen oder vielleicht auch von Secreten der Darmschleimhaut. Es liegen bisher nicht genügend Untersuchungen vor, um mit Sicherheit sagen zu können, ob das Blut schon durch die unzureichende Entleerung der normalen Fäulnisproducte eine Verschlechterung erfahren kann, dadurch, dass diese in erhöhter Menge resorbiert werden, oder ob nur durch eine von der Norm abweichende Zersetzung der Ingesta die schädlichen Substanzen gebildet werden. Vanni hat in dieser Richtung einen experimentellen Beitrag geliefert, indem er bei Hunden und Kaninchen künstlich Koprostase erzeugte. Er fand nun, wenn die Kothstauung nur wenige Tage angehalten hatte, eine constante Verminderung der Blutkörperchenzahl, dagegen fast gar keine Veränderung des Haemoglobingehaltes; Vanni entnimmt daraus den Beweis für

eine haemolytische Wirkung der durch die Kothstauung zur Resorption gelangten Gifte.

In denselben Anschauungen bewegen sich eine ganze Reihe namhafter Forscher, die den intestinalen Ursprung der Chlorose vertheidigen und annehmen, dass durch die vom Darme aus gesetzten Autointoxicationen nicht nur das circulierende Blut in seiner Zusammensetzung verschlechtert, sondern sogar die Blutbildung gehemmt werde. Die Beweise für diese Anschauung werden hauptsächlich aus den nicht zu leugnenden Erfolgen der Laxantien bei manchen Chlorosen entnommen; bei dem häufigen Versagen dieser Behandlungsmethode stehen sie aber noch auf schwachen Füssen. Auch im übrigen liegt bisher zu wenig positives Material vor, welches die Lehre von der Entstehung einer anaemischen Blutbeschaffenheit aus intestinaler Autointoxication über die Bedeutung einer Hypothese hinaus erhebt.

(Über die Bedeutung, welche die atrophierenden Processe der Darmwandungen in der Pathologie der Anaemieen spielen, vgl. das betreffende Capitel der progressiven perniciösen Anaemie.)

Zu den Magendarmerkrankungen gesellen sich andere Krankheitszustände, mit denen in grosser Häufigkeit und oft in schwerstem Grade Anaemieen verknüpft zu sein pflegen. In erster Reihe ist hier die **Syphilis** zu nennen. Indem wir an dieser Stelle ausser Acht lassen, welche aetiologische Bedeutung die Syphilis auch für die Biermer'sche Anaemie zu haben scheint, müssen wir hervorheben, dass sie in allen ihren Stadien anaemische Zustände zu erzeugen vermag. Grassi und Laache und viele andere Autoren haben diese Beziehungen genauer studiert. Es geht aus ihren Beobachtungen hervor, dass schon der Ausbruch der Primärsymptome eine wahre Anaemie herbeiführen kann; in der Regel bleibt allerdings in diesen Stadien das Blut unverändert. Die secundäre Syphilis geht schon viel häufiger mit einer Herabsetzung der Blutkörperchenzahl und des Haemoglobingehaltes einher, welche gewöhnlich so lange andauert, als die Syphilissymptome florid sind. Die Anaemieen, welche wir gar nicht selten in tertiären Stadien der Syphilis, beziehungsweise bei Individuen, welche vor langer Zeit syphilitisch inficiert gewesen sind, antreffen, gehören zu den schwersten derartigen Blutveränderungen. Auf Grund des allgemeinen klinischen Verhaltens werden sie sogar häufig der Biermer'schen Anaemie fälschlich zugerechnet, und in dem diagnostischen Abschnitte werden wir ihnen ganz besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden haben.

Bei einer Krankheit, über deren Ätiologie unsere Kenntnisse noch so unzureichend sind, und die einer experimentellen Erforschung bisher fast völlig sich verschlossen hat, müssen wir zur Erklärung ihrer Erschei-

nungen Analogieen mit anderen Krankheitsformen heranziehen. Gemäss den Erfahrungen bei den Infectionskrankheiten, deren Erreger bekannt sind, wird man wohl gegenwärtig allgemein geneigt sein, auch die anaemisierende Wirkung der Syphilis einem specifischen Gift der Krankheit zuzuschreiben.

Viel durchsichtiger ist die Entstehung anaemischer Zustände durch die **Malaria.** Die directe Vernichtung massenhafter roter Blutkörperchen durch die specifischen Parasiten muss selbst in uncomplicierten Fällen notwendigerweise zu Anaemie führen, wenn die Infection nicht frühzeitig erkannt und zweckmässig behandelt wird oder der eingeleiteten Therapie widersteht. Von den Complicationen der Malaria ist besonders das Schwarzwasserfieber, bei dem das Blutgewebe in grösstem Umfange acut zerstört wird, eine Quelle von Anaemieen schwersten Grades. — Vielleicht gelingt weiteren Forschungen der Nachweis, dass die Malaria-Plasmodien neben ihrer Fähigkeit, die Erythrocyten direct zu vernichten, auch noch toxische Substanzen producieren, die ebenfalls anaemisierende Wirkung besitzen.

Eine weitere grosse Gruppe von Krankheiten, bei denen wir mehr weniger schwere Zeichen der Anaemie fast regelmässig finden, sind die **Tumoren.** Wenn wir uns darüber, ob und wie eine Tumorart die Zusammensetzung des Blutes beeinflusst, Rechenschaft geben wollen, so müssen wir alle Besonderheiten und Complicationen ausschalten. Z. B. kann ja ein Tumor indirect auf die Blutzusammensetzung dadurch ungünstig wirken, dass er durch seine Localisation ein wichtiges Organ, etwa die Trachea oder die Lungen, comprimiert und so schwere Respirationsstörungen hervorruft, welche Blutveränderungen nach sich ziehen. Selbstverständlich muss ferner jeder Tumor, der im Knochenmark seinen Sitz hat und dieses in grösserem Umfange verdrängt, in verhängnisvoller Weise die Blutbeschaffenheit ändern, auch wenn er nach seiner histologischen Structur zu den benignen zu rechnen ist. Ferner können wir für unsere Betrachtung an dieser Stelle nicht Tumoren heranziehen, die, wie z. B. Uterustumoren, zu schweren häufigen Blutungen führen. Dasselbe gilt von den Endstadien mancher Geschwulstformen, welche durch Jauchung und Eiterung den Organismus erschöpfen.

Von diesen Gesichtspunkten geleitet, hat Bierfreund eine grosse Zahl von Fällen untersucht und uns wertvolles Material zur Besprechung der Fragen geliefert. Aus seinen Tabellen geht deutlich hervor, dass benigne, nicht complicierte Tumoren, selbst wenn sie durch ein rasches Wachsthum oder erhebliche Grösse sich auszeichnen, die Blutbeschaffenheit gar nicht beeinflussen. Dagegen geht aus einer grösseren Beobachtungsreihe über maligne Tumoren, die weder durch ihren Umfang, noch durch ihre Localisation, noch durch irgendwelche Complicationen ausgezeichnet waren (z. B. Sarkome des Hodens oder einzelner Röhren-

knochen, Mammacarcinom u. a.), hervor, dass diese Geschwülste ihre Bösartigkeit auch dadurch beweisen, dass sie den Haemoglobingehalt ganz beträchtlich, durchschnittlich um 15 Hundertteile des Fleischl'schen Haemometers, gegenüber dem Normalwert herabsetzen. Handelt es sich aber um Tumoren von erheblicher Grösse oder rapidem Wachstum, dabei ohne wesentliche Functionsstörung oder jauchigen Zerfall, so ist die Oligochromaemie noch erheblich stärker ausgeprägt, und die Haemoglobinwerte weichen fast um das Doppelte als die der ersten Kategorie von dem normalen Durchschnitt ab.

Charakteristisch für den Unterschied zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten sind in dieser Beziehung weitere Beobachtungen Bierfreund's. Er untersuchte die Haemoglobinwerte bei den durch Operation zu beseitigenden Tumoren vor der Operation, bestimmte die durch den Blutverlust bei der Operation herbeigeführte Herabsetzung des Blutfarbstoffes und controlierte, innerhalb welcher Frist das Blut seine vor dem chirurgischen Eingriff ermittelte Färbekraft wieder erreichte. Es zeigte sich nun durchweg, dass die Blutregeneration nach der Operation der benignen Tumoren, selbst wenn ein grosser Blutverlust stattgefunden hatte, nicht mehr Zeit in Anspruch nahm als bei einer gleich schweren uncomplicierten, acuten posthaemorrhagischen Anaemie, dass dagegen die Regeneration ganz erhebliche Verzögerung bei den malignen Geschwülsten aufwies.

Diese Unterschiede zwischen den beiden Arten krankhafter Geschwülste sind so in die Augen springend, dass wir eine geradezu specifische Beeinflussung der Blutzusammensetzung durch die malignen Tumoren anzunehmen berechtigt sind. Eine ähnliche Differenz haben ja auch die Untersuchungen über den Stoffwechsel solcher Patienten gegeben. Auch durch eine erhöhte Stickstoffausscheidung, also durch eine Steigerung des Eiweisszerfalles (Fr. Müller, G. Klemperer), zeichnen sich die bösartigen Tumoren vor den gutartigen aus.

Wir werden, so unklar auch die Ätiologie der Tumoren uns noch ist, in der die malignen Geschwülste begleitenden Anaemie den Effect specifischer toxischer Substanzen zu sehen haben. Diese sind es ja auch, welche die starke Steigerung des Eiweisszerfalles herbeiführen, und die in dem Coma carcinomatosum das klassische Bild einer wahren allgemeinen Vergiftung erzeugen. Dabei bleibt zunächst noch die Frage offen, ob der anaemische Zustand erst die Folge der gesteigerten Consumption ist oder direct durch das Gift des Tumors erzeugt wird. Fälle, in denen der Tumor noch eine sehr geringe Ausdehnung hat, der Ernährungszustand noch ein sehr befriedigender, die Anaemie aber bereits eine sehr fortgeschrittene ist, kommen nicht selten zur Beobachtung und weisen darauf hin, dass die Blutveränderung direct die Folge der toxischen Wirkung sei. In spä-

teren Stadien wird die Consumption ebenfalls ihre dem Blute schädlichen Wirkungen entfalten.

Grawitz hat versucht, speciell für die Wirkung dieser Gifte auf das Blut unseren Vorstellungen exactere Grundlagen zu geben, indem er aus Tumormassen Extracte herstellte und diese Kaninchen injicierte. Als die Folge dieser Behandlung sah er eine beträchtliche Verdünnung des Blutes durch Wasseranziehung eintreten. Dieselben Substanzen, die beim Versuchstiere die lymphagoge Wirkung in der Richtung zum Blute äussern, verbreiten sich auch beim Kranken von dem Tumor aus stetig, in kleinen Mengen, durch den gesamten Säftestrom und wirken hier ebenfalls wasseranziehend, das Blut verdünnend. Wird schon allein dadurch der relative Haemoglobingehalt herabgesetzt, so tritt noch hinzu die direct anaemisierende Wirkung der Hydraemie. Eine directe Beeinflussung der roten Blutkörperchen des Kaninchens und Zerstörung des Haemoglobins durch die injicierten Extracte konnte Grawitz bei seinen Versuchen ausschliessen; jedoch sind gerade in dieser Richtung Tierversuche für die Pathologie des Menschen, zumal wenn man sich der Immunität der Versuchstiere gegen den Krebs erinnert, wenig beweisend. Ehrlich's neue Untersuchungen über Giftwirkung und seine Erklärung der Disposition durch die Theorie der specifischen Seitenketten des Zellprotoplasmas müssen uns davor warnen, in solchen Untersuchungen aus den Experimenten an einer Tierspecies die Beweise für das Verhalten einer anderen zu entnehmen.

Wie nun auch auf Grund besserer Kenntnisse von dem Wesen der bösartigen Geschwülste später einmal die Erklärung für die sie begleitenden Anaemieen ausfallen wird, die Thatsache, dass eine anaemische Blutbeschaffenheit die Folge eines uncomplicierten Tumors sein kann, und dass die Fähigkeit, einen schweren anaemischen Zustand zu erzeugen, der Geschwulst, der Krankheit selbst innewohnt, dürfte wohl nicht mehr bestritten werden.

Hieran schliesst sich die Besprechung einer weiteren grossen Gruppe von parasitären Erkrankungen, welche beim Menschen häufig anaemische Zustände hervorzurufen pflegen, und bei denen die Entstehung der Anaemie, wenn auch nicht ausschliesslich, so doch vorwiegend auf die Einwirkung giftiger Substanzen zurückzuführen ist: die mannigfaltigen Formen von **Helminthiasis**. Schon im ersten Teile dieses Bandes wurde darauf hingewiesen, dass die Helminthiasis fast durchweg die morphologische Zusammensetzung des Blutes derart beeinflusst, dass sie eine oft hochgradige eosinophile Leucocytose herbeiführt (vgl. Bücklers). Nach den a. a. O. entwickelten Anschauungen ist in dem Auftreten der Eosinophilie der Beweis zu sehen, dass die Helminthen nicht nur locale Reize auf den Organismus ausüben, sondern auch durch Absonderung löslicher resorbier-

barer, in den allgemeinen Säftestrom übergehender Substanzen in die Ferne und allgemein zu wirken im stande sind. Auf die Wirkung dieser Giftkörper werden wir deshalb diejenigen Fälle von Wurmanaemie zu beziehen haben, für welche eine andere Erklärung nicht näher liegt. Seitdem zuerst Reyher im Jahre 1886 dem Bothriocephalus latus eine toxische, und zwar speciell eine die roten Blutkörperchen zerstörende Wirkung zugeschrieben hat, haben viele Autoren ihre Aufmerksamkeit diesem Thema zugewendet. Lange ist die „Reflextheorie" fast allein herrschend gewesen, welche die vielfachen Krankheitserscheinungen im Gefolge der Helminthiasis durch reflectorische Erregung der Nervencentren erklärt; an ihre Stelle ist nun, entsprechend den Wandlungen der allgemeinen Pathologie auch auf anderen Gebieten, die Lehre von der „Giftwirkung" der Helminthen getreten. Für eine grosse Zahl von Wurmerkrankungen ist diese Theorie auch durch sorgfältige Beobachtungen hinreichend gestützt. Die Reflextheorie ist damit natürlich nicht gänzlich fallen gelassen, sondern nur in ihrer Bedeutung erheblich eingeschränkt worden.

Selbst der Oxyuris vermicularis, der doch allgemein als ein zwar lästiger, aber keineswegs gefährlicher Parasit angesehen wurde, ist sicher nicht frei von Allgemeinwirkungen. Das geht aus Bückler's Beobachtung hervor, welcher bei einer 45jährigen Frau 16 % eosinophile Zellen im Blute zählte und als einzigen erkennbaren Grund für dieses abnorme Verhalten die Anwesenheit von Oxyuren finden konnte. Positive Anhaltspunkte über anaemisierende Fähigkeit dieses Wurmes liegen allerdings nicht vor, aber es verdient die grösste Aufmerksamkeit der Paediater, ob nicht manche Anaemie der Kinder lediglich dem Oxyuris vermicularis ihre Entstehung verdanke.

Dass der Ascaris lumbricoïdes, abgesehen von seiner unzweifelhaften, durch mechanische Irritationen des Darmes bedingten Gefährlichkeit, auch Giftstoffe enthält und absondert, ist mit Bestimmtheit nachgewiesen. Huber machte die Erfahrung, dass in dem Leibe der Ascariden eine Substanz von scharfem öligen Geruch enthalten sei. Als er einmal eine Stunde lang makroskopische und mikroskopische Untersuchungen frischer Spulwürmer ausgeführt hatte, stellte sich ein höchst lästiges Jucken an Kopf, Hals und Händen ein, und es bildete sich eine starke Urticaria an Hals und Stirne, Katarrh des rechten Gehörganges und eine heftige Conjunctivitis heraus. Ob diese irritierende Substanz selbst es ist, welche auch die in Begleitung der Ascaris lumbricoïdes vorkommenden anaemischen Zustände verursacht, darüber wissen wir nichts Sicheres, es ist aber höchst wahrscheinlich. Dass für manche Anaemie dieser Parasit mit Sicherheit als Urheber anzuschuldigen ist, geht schon aus den Beobachtungen von Baelz hervor, der durch Abtreibung dieses Wurmes schwere Anaemieen schnell heilen konnte.

Auch dem Echinococcus ist nach Peiper die Fähigkeit der Giftproduction zuzuschreiben, wie aus den zahlreichen Erfahrungen wahrscheinlich wird, dass im Anschlusse an Punctionen der Blase durch Aussickern der Flüssigkeit häufig Urticaria entsteht. Die auf Giftwirkung der Trichine zurückzuführenden Veränderungen des Blutes sind im ersten Teil ausführlicher besprochen worden. Über anaemisierende Fähigkeiten dieser beiden Helminthenarten ist Sicheres bisher nicht ermittelt.

Sehr schwere anaemische Zustände werden durch den Parasitismus der Filaria sanguinis hominis und das Distomum haematobium herbeigeführt; beide kommen im Blute des Menschen vor und erzeugen schwere Haematurie, Chylurie und Diarrhoe. Auch ohne die Annahme toxischer Wirkungen ist demnach die anaemisierende Fähigkeit dieser beiden Parasiten genügend erklärt.

Die sorgfältigsten, zahlreichsten und ergebnisreichsten Untersuchungen liegen über das Ankylostoma duodenale vor. Die bekannte schwere Form der Anaemie, die besonders bei Ziegelarbeitern gefunden wird und als deren alleiniger Urheber das Ankylostoma duodenale seit Griesinger bezeichnet wird, hat allerdings sicherlich eine zweifache Pathogenese: sie kann erstens herbeigeführt sein durch die vom Wurm ausgeübten Blutentziehungen und zweitens durch giftige, von ihm producierte Substanzen. Natürlich ist es denkbar, dass in dem einen Falle die Blutarmut vielleicht lediglich den Haemorrhagieen, im anderen ausschliesslich den toxischen Wirkungen des Wurmes ihre Entstehung verdankt; wenigstens überwiegt nach Leichtenstern's Schilderung in den acuten Fällen das erste, in den chronisch verlaufenden das zweite Moment; im allgemeinen aber wird ein Zusammenwirken beider Factoren anzunehmen sein. Dass die Blutentziehungen, welche der Parasit ausübt, wahrlich nicht zu gering sind, um einen anaemischen Zustand hervorzurufen, leuchtet ohne weiteres ein, wenn man Sectionsberichte über Fälle von Ankylostomiasis liest, wie sie Ernst geliefert hat. Z. B. beschreibt er in einem Falle den Dünndarm folgendermassen: „Auf der Dünndarmschleimhaut eine ungewöhnlich grosse Menge zähen Schleimes, welche schon im ersten Meter da und dort eine rotbraune Färbung zeigt; dieselbe wird in den folgenden Metern intensiver, so dass vom vierten Meter an der Darminhalt eine gleichmässig dunkle, zähflüssige, chocoladenbraune Masse darstellt, welche Färbung evident von blutiger Beimischung herrührt. Vom zweiten Meter Dünndarm bis zu dem untersten sehr zahlreiche flohstichähnliche Ecchymosen in der Schleimhaut.“ Dieser blutige Inhalt des Darmes besteht nach Ernst und Leichtenstern im wesentlichen aus den Ausleerungen des Wurmes, der sich an den Bissstellen mit Blut vollsaugt. Die genannten beiden Forscher beschreiben weitere mikroskopische Beobachtungen an lebenden Ankylostomen, „wie das allmählich absterbende, bewegliche

Ankylostoma in beinahe regelmässigen Intervallen Wolken, aus roten Blutkörperchen bestehend, durch die bauchige Mundkapsel ausstösst, ähnlich den Rauchwolken, die durch den Schornstein einer Locomotive stossweise entleert werden". Diese Vorgänge sind nach Leichtenstern besonders in frischen Fällen von Ankylostomiasis zu beobachten; in diesen kommt es dann zu schweren blutigen Durchfällen, die hochgradige acute Anaemie erzeugen und unmittelbar zum Tode führen können.

Ist durch die exacten Angaben die Möglichkeit der Entstehung der Ankylostomaanaemie durch acute oder subacute Blutverluste ausser Zweifel gestellt, so ist andererseits auch die Anschauung über die Anaemie durch Giftwirkung des Wurmes wohl begründet. Lussana hat im Jahre 1890 gezeigt, dass aus dem Ankylostoma im Darm seines Wirtes eine giftige Substanz hervorgeht, resorbiert wird und in den Harn übergeht. Wurden Extracte dieses Harnes Kaninchen in die Blutbahn injiciert, so wurde das Blut der Tiere anaemisch verändert. Zur Controle wiederholte Lussana die Versuche mit dem Harn derselben Personen, nachdem die Ankylostomen abgetrieben waren, und konnte nun zeigen, dass der Harn die anaemisierende Wirkung nicht mehr besass. Von anderen Autoren wurden diese Versuche später in vollem Umfange bestätigt. (Wie weit diese Folgerungen durch die neuen Forschungen Bouchard's und seiner Schule über die Giftkörper im normalen Harn an Boden verliert, bedarf weiterer Nachprüfungen.)

Eine weitere Stütze findet die Annahme einer Giftwirkung des Ankylostoma durch die Stoffwechselversuche Bohland's, welche eine erheblich gesteigerte Eiweisszersetzung, sowie eine beträchtliche Erhöhung des respiratorischen Quotienten in zwei Fällen von Ankylostomiasis nachwiesen. Die reinen posthaemorrhagischen Anaemieen sind aber, wie wir oben gezeigt haben (s. S. 18), nicht von einer grösseren Intensität des Stoffwechsels begleitet, während wir sie gerade bei den Anaemieen auf toxischer Basis zu finden pflegen.

In die engste Verbindung zu diesen Arbeiten gehören die Forschungen über die Pathogenese der Bothriocephalusanaemie, welche zu ganz ähnlichen Ergebnissen geführt haben, und die wir deshalb an dieser Stelle besprechen wollen, wenngleich ihr klinisches Bild erst gemeinsam mit der Biermer'schen Anaemie zu zeichnen sein wird. Schon oben erwähnten wir, dass die Gifttheorie der Wurmanaemie (Reyher) ihren Ausgangspunkt von der Bothriocephalusanaemie genommen hat. Eine grosse Anzahl von Autoren (s. Schauman) ist diesen Anschauungen beigetreten. Die experimentelle Erforschung dieser Frage ist zuerst von Vlajeff unternommen worden, der aus dem Bandwurm eine Giftsubstanz zu extrahieren versuchte, jedoch ohne positive Ergebnisse zu erzielen. In jüngster Zeit erst haben Schauman und Tallqvist einen

entscheidenden Beitrag zu diesem Punkte geliefert. Sie stellten Kochsalzextracte oder ähnliche Präparate aus den Bandwürmern her und konnten am Hunde (nicht am Kaninchen), sowohl bei hypodermatischer als auch bei stomachaler Darreichung, zeigen, dass dieser Auszug ausgesprochene globulicide Eigenschaften besitzt, wodurch er beim Versuchstiere eine in kurzer Zeit zum Tode führende Anaemie erzeugt. Im Reagensglas konnten die Verfasser nach dem Vorgange von Ehrlich den Unterschied von Hunde- und Kaninchenblut demonstrieren, indem sie das erstere mit Hülfe des Bandwurmgiftes lackfarben machen konnten, das zweite nicht.

Wir sehen aus dem angeführten Beispiel, dass die Helminthiasis für die Entstehung anaemischer Zustände eine äusserst wichtige Rolle zu spielen scheint, und dass zum grossen Teil toxische Processe es sind, durch welche die Würmer Anaemie beim Menschen erzeugen. — —

δ) Die Anaemie als Folge von Vergiftungen.

Mit wenigen Worten müssen wir hier noch die Entstehung einer einfachen Anaemie durch **Vergiftungen** im engeren Sinne erwähnen. Diejenigen Vergiftungen jedoch, welche für die Haematologie das grösste Interesse bieten, nämlich die durch die sogenannten „Blutgifte“ herbeigeführten, bei denen die Blutkörperchen unter dem Einflusse des Giftes direct zerstört werden, sollen erst in dem besonderen Capitel über die Haemoglobinaemie behandelt werden.

Unter allen anderen Giften hat für die Entstehung der Anaemie das Blei zweifellos die grösste praktische Bedeutung. Ebenso wie von einer Bleigicht, Bleiniere, wird häufig auch von „Bleianaemie“ gesprochen. Dies ist insofern berechtigt, als man sehr oft bei chronischer Bleivergiftung einen mehr weniger hohen Grad von Anaemie findet (Malassez, v. Limbeck). Es handelt sich bei diesen Zuständen aber keineswegs um irgend eine besonders charakteristische Form der Anaemie, auch nicht um eine directe anaemisierende Wirkung des Metalls. Vielmehr ist die Anaemie erst als eine Folge der schweren Läsionen anzusehen, welche nach Kussmaul und Maier die Schleimhaut des Magens und Darmes bei der Bleivergiftung erfahren.

Wenn auch in der Praxis nicht so häufig vorkommend, so doch das grösste theoretische Interesse erweckend, sind die Arsen-Vergiftungen. Dem Arsen kommt zweifellos die Fähigkeit zu, sowohl die körperlichen Elemente des Blutes direct zu beeinflussen und einen erhöhten und beschleunigten Zerfall derselben zu Wege zu bringen, als auch in ganz specifischer Weise auf das Knochenmark zu wirken. Es erzeugt hier nach Bettmann Veränderungen, welche den bei einfacher Anaemie vor-

kommenden entsprechen. Eine anaemisierende Wirkung des Arsens ist also aus diesen beiden Factoren leicht erklärlich. — Auch im klinischen Bilde jeder schweren und besonders der progressiven perniciösen Anaemie finden wir einige Züge, deren Ähnlichkeit mit denen der Arsenvergiftung frappiert.

Andere Vergiftungen haben für die Entstehung der Anaemie nur geringe praktische Bedeutung. Wenn gelegentlich, z. B. bei Phosphorvergiftungen oder bei chronischem Alkoholismus oder übermässigem Tabakgenuss, anaemische Zustände beobachtet werden, so sind sie wohl nicht durch eine directe Einwirkung des Giftes auf das Blut zu erklären, sondern als eine Folge der Schädigung anderer lebenswichtiger Organe.

b) Symptomatologie der einfachen chronischen Anaemie.

I. Die Veränderungen des Blutes.

Im Vordergrunde unserer Betrachtungen stehen die Veränderungen, die **das Blut** selbst bei der einfachen chronischen Anaemie darbietet. Denn gerade diese sind es, die zum grössten Teil einen zahlenmässigen Ausdruck der Abweichung von der Norm gestatten.

Nur bezüglich der **Blutmenge** müssen wir uns (vgl. Teil I, S. 2 und 3) mit Abschätzungen begnügen. Wir bedienen uns hierzu einfach des Fingerstiches und schätzen je nach der Stärke des Blutaustrittes die Vermehrung oder Verminderung des Gesamtblutgehaltes ab. Man darf dabei aber niemals ausser acht lassen, wie leicht vasomotorische Einflüsse hierin grobe Schwankungen verursachen können, dass ferner gerade in diesem Punkte schon in der Norm grosse individuelle Verschiedenheiten vorkommen. Immerhin lehrt eine häufige Übung dieses Verfahrens, dass die Blutmenge innerhalb der grossen Gruppe der einfachen chronischen Anaemie sehr grossen Schwankungen unterworfen sein kann, eine Erfahrung, welche auch durch die ophthalmoskopische Betrachtung des Füllungszustandes der Netzhautgefässe bestätigt wird.

Selbst wenn wir aber über einfache, leicht ausführbare genaue klinische Methoden zur Bestimmung der Blutmenge am Lebenden verfügten, so wäre eine Verwertung dieser Resultate für die Beurteilung des Grades oder der Art der Anaemie noch problematisch, denn wir sehen häufig sehr schwere Anaemieen mit anscheinend normalem Füllungszustande des Gefässsystems und auf der anderen Seite eine deutliche starke Herabsetzung der Gesamtblutmenge ohne sonstige charakteristische anaemische Veränderungen des Blutes. Hierher gehört die von mehreren Autoren (Stintzing und Gumprecht) supponierte „Oligaemia vera“. Stintzing und Gumprecht nehmen an, es handle sich in ihren Fällen um eine

Herabsetzung der gesamten Blutmenge, eine Hypoplasie des Blutgewebes, und stützen sich dabei auf den allgemeinen äusseren anaemischen Befund, sowie auf die völlig normalen Werte der roten Blutkörperchen, des Haemoglobins, der Trockensubstanz u. s. w. Man wird die theoretische Möglichkeit eines solchen Vorkommens nicht ausschliessen können, aber man ist auch berechtigt, diese Fälle unter die Rubrik „Vasculäre Anaemie“ zu rechnen, d. h. sie lediglich als Abnormität der Blutverteilung aufzufassen.

Die **Farbe des Blutes**, wie sie der aus der Fingerstichwunde hervorquellende Tropfen darbietet, unterscheidet sich in leichteren Graden der Anaemie nicht von der normalen; erst in höheren wird die Blässe des Blutes auch dem blossen Auge deutlich. In den schwersten Graden erscheint das Blut nicht homogen, sondern als ein Tröpfchen gelblicher Flüssigkeit, in welchem rötliche Wölkchen in feiner Bewegung erkennbar sind. Man trifft dasselbe Aussehen des Blutes auch in den schweren Graden der perniciösen Anaemie; es ist also nur charakteristisch für einen hohen Grad, nicht für eine besondere Art der Blutarmut.

Viel leichter sind Veränderungen der **Färbekraft des Blutes** durch feinere Untersuchungsmethoden zu messen. Zwar genügt oft dem Geübten schon das einfache Auffangen eines Tropfen Blutes mit etwas Leinwand und die Betrachtung der vom Blut getränkten Partie des Läppchens, um den Grad der etwa bestehenden Haemoglobinverarmung annähernd richtig zu beurteilen. In wichtigeren Fällen wird man aber nach einem zahlenmässigen Ausdruck für die Abweichung von der Norm suchen und sich eines der bekannten Apparate bedienen (vgl. Teil I, S. 11). Durch diese einfachen Methoden wird man, wie wir bereits a. a. O. betont haben, überraschend häufig in der Lage sein, einen ganz normalen Haemoglobingehalt da zu constatieren, wo das ganze Aussehen des Kranken eine Anaemie — selbst schwereren Grades — hatte vermuthen lassen; gar manche überflüssige Eisenverordnung wird auf diese Weise vermieden und die Aufmerksamkeit des Arztes auf das wahre Leiden des Kranken, etwa eine Neurasthenie, eine Magendarmaffection, eine Phthise, gelenkt.

Die Constatierung einer einfachen Anaemie steht und fällt mit der Feststellung einer deutlichen Verminderung der Färbekraft des Blutes, d. h. also im Wesentlichen des Haemoglobingehaltes, durch eine genügend sichere und mittels Controluntersuchungen ausreichend unterstützte Methode. Wo z. B. nach mehrfach von einander unabhängigen Prüfungen mit dem Fleischl'schen Haemometer normale Procentzahlen des Haemoglobins sich ergeben, da haben wir kein Recht mehr, von einer Anaemie zu sprechen, so sehr auch der äussere Aspect des Kranken darauf hinzuweisen scheint. Und ebenso ist das Urteil über den Grad der einfachen Anaemie am zweckmässigsten durch die Haemoglobinometrie, erst in zweiter Reihe durch andere Unter-

suchungen des Blutes und nur zuletzt durch die Prüfung des Allgemeinzustandes des Kranken zu gewinnen. Es muss hier erwähnt werden, dass wohl Hayem zuerst gegenüber den älteren Anschauungen gerade den Haemoglobingehalt als den entscheidenden Gradmesser der Anaemie bezeichnet hat.

Übersehen wir die fast zahllosen Literaturangaben über diesen Gegenstand — hier seien nur die Monographieen von Leichtenstern, Reinert, die Arbeiten von Oppenheimer, Gräber erwähnt — so finden wir die Abweichungen von der Norm in den weitesten Grenzen schwankend. Die beobachteten Minimalzahlen: 18% Fleischl (v. Limbeck), 14% (Stintzing und Gumprecht) beziehen sich auf schwere Kachexien, und namentlich sind es die marantischen Zustände bei malignen Tumoren, ferner die chronischen posthaemorrhagischen Formen, bei denen sehr niedrige Werte vorkommen. Die höchsten Grade der Haemoglobinverarmung treffen wir in solchen Fällen, wo mehrere den Organismus und das Blut krankmachende Ursachen zusammenwirken, also z. B. bei bösartigen Geschwülsten, die durch ihr specifisches Gift, durch schwere Blutverluste und jauchige Processe den Körper zerstören.

Die **Zählung der roten Blutkörperchen**, welcher von den älteren Autoren in der Beurteilung der krankhaften Zusammensetzung des Blutes die erste Stelle eingeräumt worden war, hat gerade durch die Gruppe der einfachen chronischen Anaemie an Wertschätzung etwas verloren. Vornehmlich haben hierzu die gar nicht seltenen Beobachtungen über Fälle von Chlorose beigetragen, in denen bei einer in den Grenzen des Normalen sich haltenden Zahl der roten Blutkörperchen der Haemoglobingehalt ganz erheblich reduciert war. Dieses Missverhältnis zwischen Färbekraft des Blutes und Gehalt an Blutscheiben erreicht nirgends solche Grade als bei der Bleichsucht, und die neueren Forschungen, unter der Führung von Duncan und Gräber, wollen hierin sogar gerade das Charakteristische des chlorotischen Blutbefundes gegenüber dem bei anderen Anaemieen sehen; ja mehrere dieser Autoren bezeichnen als ein Charakteristikum der nicht chlorotischen chronischen Anaemie, dass Haemoglobingehalt und Blutkörperchenzahl in gleichem Masse reduciert seien. Dass aber auch in anderen anaemischen Zuständen als der Chlorose der Parallelismus der Färbekraft des Blutes und seiner Körperchenzahl gestört sein kann, haben wir schon bei der acuten posthaemorrhagischen Anaemie hervorgehoben (vgl. Curve S. 13), und wir sahen, dass bei der Regeneration die Wiederherstellung der Körperchenzahl erheblich schneller vor sich geht als die des Haemoglobingehaltes. Auch unter den einfachen chronischen Anaemieen finden wir nur ziemlich selten, dass die Zahlen der roten Blutkörperchen von der Normalzahl ebensoweit abliegen als die Zahlen des Haemoglobins,

aber die Unterschiede sind doch in der Regel nicht so gross als bei der Chlorose. Aus Laache's reichhaltigem Untersuchungsmaterial ergiebt sich z. B. für die Fälle secundärer Anaemie nach Lungenschwindsucht, dass der Haemoglobingehalt des Blutes im Durchschnitt um 29%, die Blutkörperchenzahl circa um 10% vermindert ist. Am schärfsten tritt diese Differenz in Fall 9 hervor, in welchem die Blutkörperchen etwas über den Durchschnitt erhöht sind (5,148.000), während der Haemoglobingehalt eine Verminderung um 35% erfahren hat. Der oben erwähnte Satz von dem Parallelismus der Blutveränderungen bei der einfachen chronischen Anaemie (Duncan) hält also einer genaueren Prüfung nicht Stich. Die Zahl der roten Blutkörperchen kann demnach, trotzdem durch den Nachweis der Haemoglobinverminderung eine Anaemie sichergestellt ist, normal sein; zumeist finden wir sie allerdings niedriger; eine Verminderung der Zahl um 50% und noch mehr ist gar nicht selten. Als den extremsten Fall finde ich den von Limbeck geschilderten einer schweren Anaemie, für die eine andere Ursache als die grösste materielle Not nicht zu ermitteln war; die Patientin zeigte bei der Aufnahme 306.000 rote Blutkörperchen im Cubikcentimeter. (Bemerkt sei, dass die Patientin völlig genas und nach mehreren Monaten eine Körperchenzahl von 4,280.000 besass.)

Über das Verhalten des **specifischen Gewichtes** und der **Trockensubstanz** des Gesamtblutes ist an dieser Stelle zu dem, was wir diesbezüglich im allgemeinen Teil gesagt haben, nichts Wesentliches hinzuzufügen. Wir haben dort hervorgehoben, dass diese beiden Werte einen weitgehenden, wenn auch nicht absoluten Parallelismus mit den Zahlen des Haemoglobingehaltes zeigen, so dass also auch sie einen Ausdruck für den Grad der Anaemie abgeben können; manche Autoren bevorzugen sogar zu klinischen Zwecken diese Bestimmungen vor den directen Haemoglobinmessungen, weil bei ihnen entschieden weniger Fehlerquellen unterlaufen als bei der gebräuchlichen Colorimetrie des Blutes.

Die Beziehungen zwischen Haemoglobingehalt und specifischem Gewicht werden durch die Tabellen von Hammerschlag und Dieballa (s. Teil I, S. 13) genügend veranschaulicht; eine Abweichung erfahren diese Zahlen in den Fällen von Anaemie, welche mit Albuminurie und Hydrops verbunden sind; denn hier sind nicht die Erythrocyten allein specifisch leichter, sondern durch die gleichzeitige Erhöhung des Wassergehaltes im Blutserum ist das specifische Gewicht des Gesamtblutes in stärkerem Grade (um 4—5‰) herabgedrückt als der Haemoglobingehalt.

Die Trockensubstanz des Blutes in anaemischen Zuständen haben namentlich Stintzing und Gumprecht, Maxon, Biernacki geprüft, und gerade für die Zustände, welche wir nach unserer Classification der

einfachen chronischen Anaemie zuzurechnen haben, festgestellt, dass dieser Wert nahezu proportional dem Grade der Anaemie abnimmt. Auch die Arbeiten von v. Jaksch, der den Eiweissgehalt nach Kjeldahl bestimmte, hatten dasselbe Ergebnis. Es giebt keine Art der Anaemie, welche durch das Verhalten der Trockensubstanz von anderen sich wesentlich unterschiede, sondern auch diese Prüfungsmethode lehrt uns, in der grossen Reihe der einfachen chronischen Anaemieen nur verschiedene Grade, nicht verschiedene Arten der pathologischen Veränderungen zu unterscheiden.

Einige Zahlenbeispiele nach Stintzing und Gumprecht mögen die maximalen Abweichungen von den Normalzahlen der Trockensubstanz (21·6 % für Männer, 19·8 % für Frauen) zeigen. Die extremsten Werte finden sich hier ebenfalls bei malignen Tumoren, z. B. in einigen Fällen von Magenkrebs (weibliche Patienten). Es betrug z. B. bei einem Haemoglobingehalt von 14 % Gowers die Trockensubstanz („T.") 8·6 %; bei 15 % Haemoglobin, 1,400.000 Blutkörperchen war T. = 9·0 %; bei 18 % Haemoglobin, 1,900.000 rote Blutkörperchen T. = 9·9 %.

Für den Eiweissgehalt des Gesamtblutes, der normalerweise 22·62 % ausmacht, fand v. Jaksch als Minimalzahlen bei einer Anaemie nach Carcinoma ventriculi 8·46 % (T. = 9·99 %). —

Eine einzige physikalische Untersuchungsmethode hat in den letzten Jahren gewisse qualitative Unterschiede in den Blutveränderungen bei Anaemieen verschiedenen Ursprunges gelehrt: d. i. die gesonderte Bestimmung des specifischen Gewichtes und der Trockensubstanz des Blutserums.

Wie schon im ersten Teile hervorgehoben worden ist, zeichnet sich das Serum durch eine bemerkenswerte Constanz seines Trockengehaltes im Vergleiche zum Gesamtblut aus, wofür besonders Hammerschlag in Untersuchungen an mehr als 400 Kranken den Beweis geführt hat. In der neuesten Litteratur findet sich allerdings eine Arbeit von Askanazy, welcher im scharfen Gegensatz hierzu in fast allen Fällen von Anaemie eine Zunahme des Wassers im Serum constatierte. Hammerschlag, v. Limbeck, Grawitz heben dagegen nur einzelne Gruppen von einfacher Anaemie hervor, in welchen das Gesetz von der Constanz der Serumzusammensetzung durchbrochen wird. Z. B. fand Hammerschlag bei einer schweren Anaemie unbekannten Ursprunges einen Haemoglobingehalt von 15 % Fleischl, eine Erythrocytenzahl von 1,700.000, das specifische Gewicht des Gesamtblutes 1032·5 und dabei eine Serumdichte von 1031, also trotz des hohen Grades der Anaemie keine Spur von Hydrämie des Serums. Dagegen bei einer erheblich schwächeren Anaemie post haematemesin von 25 % Haemoglobin und Körperchenzahl = 1,400.000

die starke Herabsetzung der Serumdichte auf 1022. Auch Grawitz fand bei posthaemorrhagischen Zuständen deutliche Herabsetzung der Serumwerte. Nach demselben Autor zeichnen sich die Anaemieen post inanitionem ebenfalls durch eine geringe Dichte des Serums aus. Eine Herabsetzung des specifischen Gewichtes des Serums wird ferner übereinstimmend von allen Autoren für die Fälle von Nephritis angegeben, in welchen es zu Hydrops gekommen ist. Ebenso ist nach C. Schmidt in Zuständen, wo reichliche Ausscheidung von Eiweiss auf intestinalem Wege erfolgt (z. B. Dysenterie), eine Herabsetzung des Eiweissgehaltes im Serum zu constatieren.

Die Frage, ob innerhalb des gesamten Eiweissgehaltes des Serums Verschiebungen insofern eintreten, dass das procentuale Verhältnis der verschiedenen Eiweisskörper, Albumine und Globuline, sich ändert, ist meines Wissens bisher nicht an genügend grossem Material beobachtet. Nach v. Limbeck schwanken schon die Normalzahlen in sehr grossen Breiten (Globulin 16·9—38·3%, Albumin 61·7—83·1%), und der einzige von diesem Autor gemeinsam mit Pick untersuchte Fall von Anaemie (ohne nähere Bezeichnung) zeigte Werte, welche innerhalb der angegebenen Grenzen fielen.

Das Verhalten der Blutasche bei anaemischen Zuständen ist mehrfach untersucht worden; diesbezügliche Zahlen finden sich in der vielcitierten älteren Arbeit von Becquerel und Rodier, sowie in den aus neuerer Zeit stammenden von Biernacki, Moraczewsky, Coenen. Überblickt man das durch so mühsame Analysen gewonnene Zahlenmaterial dieser Autoren, so zeigt sich keine Constanz der Ergebnisse, welche uns berechtigen würde, Schlüsse für die Pathologie der Anaemie daraus herzuleiten. Becquerel und Rodier selbst, die ein so enormes Material bearbeitet haben, erlebten solche Widersprüche in ihren Analysen, dass sie z. B. auf Grund einiger Analysen chlorotischen Blutes eher geneigt sind, erhebliche Fehlerquellen in der Methodik anzunehmen, als die von ihnen selbst gefundenen Zahlen anzuerkennen. Es scheint wirklich, als ob in der Hämatologie die Schwierigkeit und Mühseligkeit der Untersuchungsmethoden im umgekehrten Verhältnisse steht zu der Verwertbarkeit der mit ihnen gewonnenen Resultate.

Becquerel und Rodier geben für den Eisengehalt anaemischen Blutes an, dass derselbe stets, und zwar proportional dem Grade der Anaemie, herabgesetzt sei; dem normalen Mittel von 0·565 Eisen auf 1000 *gr* Blut steht ein aus 30 Fällen von Anaemie gewonnenes Mittel von 0·366 gegenüber. Biernacki, dessen Normalwerte mit denen der beiden französischen Forscher gut übereinstimmen, giebt an, mehrmals in anaemischen Zuständen, besonders in chlorotischen, normale Eisenwerte gefunden zu haben.

Erwähnen möchte ich noch aus einem vorläufigen Bericht von Jolles, dass dieser Autor mit Hülfe seines mehrfach erwähnten Ferrometers*) mehrere Fälle von Chlorose und Anaemie untersucht hat. Der Eisengehalt des Blutes wird am anschaulichsten, ebenso wie gewöhnlich der Haemoglobingehalt, in Procentzahlen des Normalen ausgedrückt („Ferrometerzahl"). Jolles fand bei zwei Chlorosen von 70, beziehungsweise 55—60% Haemoglobin Ferrometerzahlen von 76·1, beziehungsweise 61·1, also einen ausgesprochenen Parallelismus beider Werte. Das Serum war in diesen Fällen, wie es auch physiologisch stets ist, frei von Eisen. Dagegen ergaben zwei Fälle von „Anaemie" — eine genauere Kennzeichnung derselben fehlt leider — Haemoglobinwerte von 28 und 15% und Ferrometerzahlen von 68·6 und 41·7. Dabei enthielt auch das Serum Eisen in geringen, quantitativ nicht bestimmbaren Mengen. Diesen Untersuchungen mittels des Ferrometers ist es zweifellos beschieden, noch eine grosse Rolle in der klinischen Beobachtung zu spielen.

Nach Biernacki unterscheidet sich das anaemische Blut vom normalen durch eine Erhöhung seines Gehaltes an Wasser, Natrium und Chlor; dagegen war der Gehalt an Kalisalzen, Eisen und Phosphaten erniedrigt; die Verarmung an Kali war in jedem Falle am stärksten. Bezüglich des Phosphor- und des Chlorgehaltes werden die Angaben Biernacki's auch durch Moraczewski bestätigt.

Vielversprechend erscheinen die in neuester Zeit von A. v. Korányi gemachten Versuche, das Verhalten des osmotischen Druckes von Blut und Harn bei verschiedenen Krankheiten, auch bei Anaemieen, zu ermitteln. Es ist nicht möglich, an dieser Stelle auf diese äusserst schwierigen Verhältnisse ausführlich einzugehen, sondern nur bezüglich des Blutes sei als ein Ergebnis der Untersuchungen citiert, dass bei Anaemieen die Gefrierspunkterniedrigung des Blutes in den meisten Fällen abnorm gering ist. Abweichungen von diesem Verhalten weisen darauf hin, dass die Anaemie entweder durch Störungen der Atmung oder der Harnproduction compliciert ist, welche durch eine abnorm grosse Gefrierspunkterniedrigung sich auszeichnen.

Die Gerinnbarkeit des Blutes und die Trennung des geronnenen Blutes in Serum und Blutkuchen hat Lenoble, ein Schüler Hayem's, zum Gegenstand einer grossen Untersuchungsreihe gemacht und dabei besonders das Verhalten anaemischen Blutes studiert. Deutliche Unterschiede im Vergleich zur Norm fand Lenoble in schweren Fällen symptomatischer Anaemie und Chlorose; die Gerinnung, welche normalerweise 10—20 Minuten in Anspruch nahm, dauerte in schweren Fällen (Blutkörperchenzahl kleiner als 1,000.000) im Mittel 5—10 Mi-

---

*) Reichert, Wien.

nuten. Die Trennung von Serum und Blutkuchen, welche in der Norm 25 Minuten nach der Blutentnahme beginnt und nach 4—6 Stunden beendet ist, begann in einzelnen Fällen schwerer symptomatischer Anaemie schon nach 10, 18, 20 Minuten und war in 35, 70 Minuten, höchstens in 3 Stunden beendet.

Nach den zahlreichen und ausführlichen Protokollen Lenoble's muss man ihm zugeben, dass in der That die beiden Phänomene der Gerinnung und besonders der Serumabscheidung einen bemerkenswerten Parallelismus zum Grade der anaemischen Beschaffenheit des Blutes aufweisen. Auf die differentialdiagnostische Verwertung dieser Momente werden wir in dem Capitel der progressiven perniciösen Anaemie zurückzukommen haben.

Auch der **Alkalescenzgrad** des Blutes ist bei anaemischen Individuen häufig untersucht worden. Die ältere Litteratur über diesen Gegenstand, welcher übrigens auch nur einander völlig widersprechende Resultate zu entnehmen wären, können wir gänzlich unberücksichtigt lassen, seitdem A. Loewy die Unzulänglichkeit der früheren Methoden, besonders der Verwendung deckfarbenen Blutes, dargelegt hat. Loewy's Methode der Titration lackfarbenen Blutes ist in der letzten Zeit auch von den Klinikern acceptiert worden; C. S. Engel hat sogar versucht, in einem besonders construierten „Alkalimeter“ *) die Bestimmung der Alkalescenz mit Hülfe kleinster Mengen Blutes (0·05 *cm*³) durchzuführen; A. Loewy hält jedoch die aus so kleinen Blutmengen gewonnenen Resultate nicht für zuverlässig.

Mit seiner nunmehr allgemein anerkannten Methode hat Loewy selbst unter anderen auch einige Fälle von Anaemie untersucht. Ohne weitere Angaben über den Grad oder die Art der Anaemie notiert er folgende Werte:

Bei Gesunden:

447·68—508·96 *mgr* NaOH auf 100 *m*³ Blut.

Bei Anaemie:

1. Fall: 675·2,
2. „ 555·2 (bei nur 11 % Trockengehalt des Blutes),
3. „ 504·48,
4. „ 360·0 *mgr* NaOH auf 100 *m*³ Blut.

K. Brandenburg arbeitete nach derselben Methode und erzielte folgende Ergebnisse: Während er als Normalwerte 330—370 *mgr* NaOH auf 100 *gr* Blut gefunden hatte, zeigte sich ihm der Gehalt in sämmtlichen Fällen von Anaemie vermindert; so bei einer Wöchnerin, die in der Gravidität sehr anaemisch geworden war, 212 *mgr*, bei einer durch

*) Leitz, Wetzlar.

Actinomycose der Unterleibsorgane herbeigeführten Anaemie 202 *gr.* Gleichzeitig fand Brandenburg in allen Fällen, und zwar in entsprechendem Grade, den Eiweissbestand des Blutes vermindert.

Man sieht, dass diese beiden Beobachtungsreihen einander sehr widersprechen; Loewy fand in drei von vier Fällen hochnormalen, beziehungsweise erhöhten Alkalescenzgrad, Brandenburg eine entschiedene Erniedrigung. Loewy weist in einem Falle (2) einen hohen Alkaliwert bei äusserst niedrigem Trockengehalt des Blutes nach; Brandenburg behauptet auf Grund seiner Beobachtungen ganz allgemein, dass ein Parallelismus zwischen Alkalescenz und Trockensubstanz bestehe.

Diese Widersprüche fordern zu weiteren Arbeiten auf, denen auch die wichtige Aufgabe zufällt, die Bedeutung der Alkalescenz für die Pathologie der Anaemieen, die Beziehungen zwischen diesem Werte und den anderen chemisch und physikalisch zu ermittelnden Eigenschaften des Blutes aufzudecken.

Die Blutanomalie, welche das Wesen der Anaemie ausmacht, die Haemoglobinverminderung, findet ihren Ausdruck auch in dem **morphologischen Verhalten der roten Blutscheiben.**

Um in leichteren Fällen die Verminderung des Haemoglobingehaltes (um etwa 10 %) auch mikroskopisch erkennen zu können, darf man sich allerdings nicht mit der Betrachtung des frischen Blutes begnügen, sondern muss sich der Methode des gefärbten Trockenpräparates bedienen. Man erkennt dann, und zwar besonders gut an den mit Eosin gefärbten Präparaten, dass die roten Blutscheiben in ihrer Färbbarkeit untereinander schon ziemlich erhebliche Abweichungen darbieten, welche die im normalen Blut vorkommenden Verschiedenheiten (vgl. Teil I, S. 32) deutlich übertrifft, und zwar tritt der geringere Gehalt der Blutscheiben an Haemoglobin auf zweifache Art in die Erscheinung: erstens sieht man neben den Scheiben, welche durch ihre satte Färbung den Haemoglobingehalt normaler Erythrocyten anzeigen, Zellen, welche den Farbstoff mit viel geringerer Intensität angezogen haben. Zweitens: die physiologische Delle, welche bei den gefärbten normalen roten Blutkörperchen in einem etwas helleren Ton der Färbung oder allenfalls durch das Fehlen jeglicher Färbung im Centrum sich andeutet, tritt stärker hervor. Je ärmer die Scheibe an Haemoglobin, desto mehr erscheint der Farbstoff von der Mitte retrahiert, bis in den höchsten Graden nur noch ein schmaler Saum gefärbt erscheint, so dass ein mit der Haemoglobinfarbe gefärbter schmaler Ring eine gänzlich ungefärbte Scheibe umschliesst („Pessarformen“, Litten). Es ist dabei wohl zu beachten, dass die Haemoglobinverarmung die einzelnen Zellen in ganz verschiedenem Grade betrifft, und dass man in ein und demselben Gesichtsfelde neben Erythrocyten von normalem

Haemoglobingehalt extreme Pessarformen findet. Der Grad der Haemoglobinverarmung ist dann natürlich nicht nur aus der Verarmung der einzelnen Zelle abzulesen, sondern eine genauere Durchsicht des Präparates muss darüber belehren, ob die Zellen von normalem Haemoglobingehalt überwiegen, ob sie in der Minderzahl sind, oder ob gar ausschliesslich haemoglobinarme Zellen sich finden. In den hohen Graden von Anaemie, deren Haemoglobingehalt nur noch 30 %, 20 % und darunter beträgt, findet man manchmal keine einzige Zelle normalen Aussehens mehr, sondern ausschliesslich noch Pessarformen, deren Reif auch nur ganz schwach die Färbung angenommen hat. (S. Tafel I, Fig. 2.)

Auch die polychromatophile oder anaemische Degeneration der Blutscheiben zeigt sich schon in leichten Fällen von Anaemie an, aber sowohl die Zahl der degenerierten Zellen, als die Intensität der Degeneration entspricht doch nicht so genau dem Grade der Haemoglobinverarmung wie das Verhalten der Färbbarkeit. Die anaemische Degeneration kann in Fällen höheren Haemoglobingehaltes stärker ausgesprochen sein als bei schwereren anaemischen Zuständen. Es ist als eine nach mancher Richtung wichtige und interessante Aufgabe zu bezeichnen, diejenigen Factoren, von welchen diese Verschiedenheiten direct abhängig sind, durch zahlreiche vergleichende Untersuchungen zu ermitteln.

Die Poikilocytose, d. h. die Abweichung von der normalen Grösse und Gestalt, ist ein allen Arten und Graden der Anaemie eigentümliches Symptom, und zwar trifft man schon in leichteren Fällen beide Erscheinungsformen der Poikilocytose nebeneinander an. Bei den einfachen Anaemieen erleidet die Grösse der Blutkörperchen nur nach einer Richtung hin Veränderungen: es treten nur Verkleinerungen im Durchmesser auf, keine Vergrösserungen.

Vereinzelte, unter dem Durchschnittsmass (circa 7·5 μ) befindliche Blutscheiben können auch im normalen Blute vorkommen; im anaemischen Blute häufen sich aber die kleinen Formen und überwiegen diejenigen normalen Masses; in höheren Graden von Anaemie fehlt es schliesslich völlig an normal grossen Scheiben. Die kleinsten roten Blutkörperchen, die Mikrocyten, haben nur noch einen Durchmesser von etwa 2 μ.

Auch die Gestaltveränderungen sind um so stärker ausgesprochen, je höher der Grad der allgemeinen Haemoglobinverarmung des Blutes ist. In den Zuständen geringsten Haemoglobingehaltes findet sich kaum noch ein Blutkörperchen normaler Gestalt, sondern jedes einzelne ist in seiner Form verzerrt, und das Gesichtsfeld bietet den mannigfaltigsten Anblick. Es kann aber sehr wohl das einzelne rote Blutkörperchen seine normale Grösse und Gestalt eingebüsst haben und trotzdem noch durch seine Färbbarkeit seinen normalen Gehalt an Haemoglobin beweisen; ebenso zeigt

das Bestehenbleiben der Delle bei den Poikilocyten ihre völlige Functionsfähigkeit an (Ehrlich). (S. Tafel I, Fig. 2.)

Wenn die in den beiden vorigen Abschnitten erwähnten Veränderungen in jedem Praeparate anaemischen Blutes erkennbar sind, und zwar in einer dem Grade der Erkrankung ungefähr entsprechenden Schärfe, so gilt dies nicht von einer weiteren Abweichung im morphologischen Verhalten des Blutes, dem Auftreten kernhaltiger roter Blutscheiben. Hierfür ist anscheinend weder der Grad der Anaemie, noch ihre Ursache, beziehungsweise die Art ihrer Entstehung massgebend. Bei einer Form der einfachen Anaemie, der acuten posthaemorrhagischen, treten Erythroblasten in einer relativ grossen Zahl von Fällen und anscheinend mit einer gewissen Gesetzmässigkeit auf (vgl. S. 14). In anderen chronischen Fällen aber ist das Erscheinen von Erythroblasten nach unseren bisherigen Kenntnissen durchaus regellos: in ein und demselben Falle können die kernhaltigen Scheiben an einem Tage gefunden werden, am nächsten nicht, ohne dass sonst eine Veränderung des Blutes oder des Allgemeinzustandes vor sich geht, und ferner können unter mehreren Fällen von Anaemie gleichen Grades und gleicher Ätiologie die einen kernhaltige rote Blutkörperchen aufweisen, die anderen nicht. Wenn wir auch nach allem, was wir über das Schicksal der Erythroblasten wissen, annehmen müssen, dass ihr Auftreten im Blute ein Zeichen erhöhter Thätigkeit des Knochenmarkes und erhöhter Reparation des Blutes ist, so wissen wir doch noch nicht genau, welchen Reizen folgend die Zellen in das strömende Blut übertreten.

Bei den einfachen chronischen Anaemieen begegnen wir nur einer Form von kernhaltigen roten Blutkörperchen: den Normoblasten; in ganz seltenen Fällen, z. B. bei traumatischer Anaemie, auch Mikroblasten. Wenn bei der ungeheuren Zahl von Blutuntersuchungen nun auch hin und wieder einmal als ein besonders bemerkenswerter Befund der eines Megaloblasten erhoben worden ist, so kann dies eben nur als eine ungemein seltene Ausnahme anerkannt werden, deren Erklärung überdies vielleicht erst aus den späteren Schicksalen des betreffenden Patienten sich ergeben mag.

Das Verhalten der **weissen Blutkörperchen** bei den einfachen anaemischen Zuständen ist nur wenig charakteristisch für den anaemischen Process als solchen, und fast ausschliesslich abhängig von der Ursache der Blutveränderung, beziehungsweise ihren Complicationen. Bei der reinen Form der acuten posthaemorrhagischen Anaemie kommt der Anreiz, welchen die Knochenmarkfunction durch die Blutarmut erfährt, in der mehr weniger grossen polynucleären Hyperleukocytose deutlich zum Ausdruck; bei der einfachen chronischen Anaemie sind jedoch die Factoren, welche auf das Verhalten der weissen Blutkörperchen Einfluss haben, so

zahlreich, dass es unmöglich ist, im einzelnen Falle zu bestimmen, ob und wie weit eine Abweichung von der Norm durch die Anaemie als solche bedingt ist. Nur wenn wir das Blutbild einer überaus grossen Zahl von Fällen uns vergegenwärtigen, vor allem aber aus der Analogie der regenerativen Vorgänge seitens der Erythrocyten, werden wir zu der Annahme gedrängt, dass auch bei der einfachen chronischen Anaemie das Knochenmark zu erhöhter Arbeit angetrieben wird. Wir sehen deshalb fast ausnahmslos in allen Fällen einfacher chronischer Anaemie eine Vermehrung der polynucleären neutrophilen Elemente, deren Grad aber ein höchst wechselvoller ist und in gar keinem Abhängigkeitsverhältnis zu dem Grade der Anaemie steht.

Diese Verhältnisse werden am besten erläutert durch das ganz entsprechende Verhalten der eosinophilen Zellen. Man trifft bei einfachen chronischen Anaemieen Eosinophilie jeden Grades an; sehr niedrige Procentzahlen der Acidophilen pflegen dabei nur durch die neutrophile Hyperleukocytose bedingt zu sein und nur bei einer starken allgemeinen Vermehrung der Leukocyten vorzukommen; weicht das Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen nicht sehr von dem normalen Bruch ab, so ist in der Regel die Zahl der Eosinophilen hochnormal (4—6%). Treten noch höhere Zahlen auf, dann ist die Eosinophilie gar nicht die Folge der Anaemie, sondern der diese selbst bedingenden Ursache, z. B. einer Helminthiasis.

Die Zählung der Blutplättchen, in neuerer Zeit in grösstem Umfange von van Emden unternommen, hat ergeben, dass in anaemischen Zuständen, besonders Chlorosen, eine mässige Vermehrung derselben auftritt; statt der normalen Zahl 180.000—256.000 fanden sich im Cubikmillimeter Blut Erhebungen auf 558.000, bei einem anaemischen Kinde mit Milztumor 829.000. Die Erhöhung der Plättchenzahl ist jedoch keineswegs constant und vor allem anscheinend ohne jede Beziehung auf den Grad der Haemoglobinverarmung. Besonders deutlich und regelmässig findet sich die Vermehrung der Blutplättchen, wie zuerst Hayem angegeben hat, in posthaemorrhagischen Zuständen.

2. Symptome von Seiten des Allgemeinzustandes und der einzelnen Organe.

Die einfache chronische Anaemie ist, wie aus dem ersten Capitel hervorgeht, in ihrer Pathogenese äusserst mannigfach und in wichtigen Punkten noch wenig aufgeklärt. Daher erscheint die Aufgabe, sich ein Urteil darüber zu bilden, ob bestimmte anatomische und functionelle Veränderungen der einzelnen Organsysteme des Körpers für die Anaemie als solche irgendwie charakteristisch sind, als eine sehr heikle

und zum Teil noch gar nicht lösbare. Zwei Momente sind es vor allem, die die allerstrengste Kritik erfordern, damit nicht das Bild von der Wechselwirkung der Blutverarmung auf die anderen Organe und Gewebe sich gänzlich verzerrt. Das ist erstens die Unterscheidung, ob bestimmte Abweichungen von der Anatomie und Physiologie dem anaemischen Zustande vorausgegangen sind oder erst nach ihm und unter seinem Einflusse sich herausgebildet haben. Zweitens die Frage, ob die zu constatierenden Veränderungen anderer Organe der Anaemie coordiniert, also gleich dieser die Folge ein und desselben primären pathologischen Vorganges im Körper sind. Eine Richtschnur für den Weg, den wir bei der Lösung dieser Frage zu gehen haben, bietet uns das Studium der reinsten Form der Anaemie: der acuten posthaemorrhagischen, welche gerade deshalb an die Spitze dieser Arbeit gestellt werden musste. Fast den gleichen Wert dürfen in dieser Beziehung die bei der uncomplicierten Chlorose gemachten Beobachtungen beanspruchen.

Diejenigen Veränderungen, die wir bei diesen beiden Krankheiten regelmässig feststellen können, werden wir mit Recht als „anaemische“ bezeichnen können, wenn wir ihnen in anderen Fällen einfacher chronischer Blutarmut begegnen. Handelt es sich aber um Anomalieen, für welche wir entsprechende Beobachtungen bei der acuten posthaemorrhagischen Anaemie oder der Chlorose nicht machen konnten, so darf etwa nicht von vorneherein die Möglichkeit zurückgewiesen werden, dass hier charakteristische Begleiterscheinungen oder Folgen des anaemischen Processes vorliegen, sondern wir müssen untersuchen, ob in vielen Fällen chronischer Anaemie von gleicher Pathogenese und gleicher Intensität bestimmte Störungen regelmässig oder doch verhältnismässig häufig sich finden, ferner ob bei Krankheitsursachen, welche nur zuweilen, nicht immer, Anaemie hervorrufen, die betreffenden Folgezustände auch dann gefunden werden, wenn eine Beeinflussung des Blutes sich nicht geltend gemacht hat.

Schon für die Zeichnung des **allgemeinen Krankheitsbildes** der einfachen chronischen Anaemie können die wesentlichen Züge der Schilderung der acuten posthaemorrhagischen Anaemie entlehnt werden. Allenfalls drängt sich in der äusseren Erscheinung der hochgradigen Fälle beider Gruppen ein Unterschied insoferne auf, als die Blässe der **Haut** bei der acuten Anaemie eher als weisslich bezeichnet werden darf gegenüber dem ins Gelbliche fallenden Ton der chronischen Anaemie.

Vergleicht man acute und chronische Anaemieen gleichen Grades, so pflegt bei letzteren die **Muskelschwäche** nicht so ausgesprochen zu sein wie bei der ersten Gruppe; nur in sehr schweren Fällen kommt es geradezu zu einem Versagen der groben Musculatur. Dagegen zeigen alle,

auch die geringeren Zustände, eine sehr leichte **Ermüdbarkeit,** aber nicht nur der Muskeln, sondern auch im Bereiche des Nervensystems, der Sinnesorgane, ja auch bezüglich der geistigen Thätigkeit. Bei sehr vielen Individuen ist andererseits eine sehr heftige Überempfindlichkeit und Übererregbarkeit aller dieser Functionen bemerkbar. Immermann hat für diese Zustände den bezeichnenden und allgemein angenommenen Ausdruck „reizbare Schwäche" eingeführt.

Auch für die specielle Symptomatologie der einfachen chronischen Anaemie müssen wir, wenn wir Wiederholungen vermeiden wollen, auf das früher Gesagte zurückgreifen. Das gilt im einzelnen für die Neigung zu **Ödemen,** welche in chronischen Zuständen stärker ausgesprochen zu sein pflegen als in acuten. Dasselbe gilt auch für die Neigung zu **Haemorrhagieen.** Da diese wohl erst ein Folgezustand der an den Gefässwänden gesetzten Veränderungen (Verfettungen) ist, treten die Blutungen häufig erst auf, wenn die Anaemie schon geraume Zeit besteht. Daher sind sie seltener in den acuten Fällen, wo ja die rasche Wiederherstellung häufig den Ausbruch dieser Erscheinung verhindert. Bei chronischen Zuständen finden sich dagegen fast regelmässig Haemorrhagieen jeder Art: in Gestalt kleinster Herde in der Haut und den Schleimhäuten, besonders des Mundes, Magens und Darmes; im Bereiche des Centralnervensystems, der Netzhaut, der serösen Häute. Indem sie zuweilen durch Epistaxis, Magen- und Darmblutungen zu schweren Blutverlusten führen, üben sie wieder auf den anaemischen Zustand eine verhängnisvolle Gegenwirkung aus.

Entscheidend ist die Bezugnahme auf die acute Anaemie für die Beurteilung des **Gesamtstoffwechsels** bei der einfachen chronischen Anaemie. Gerade bei diesen verwickelten Verhältnissen muss es als misslich bezeichnet werden, Resultate aus einzelnen Fällen chronischer Anaemie dem anaemischen Zustande als solchem zuzuschieben, während gar nicht controlierbare Einwirkungen eines primären Leidens oder einer Complication die Abweichung von der Norm verschulden. Ausschliesslich das über die acute Anaemie und die Chlorose vorliegende Material kann uns gültige Aufschlüsse über den Stoffwechsel der Anaemischen geben. Daraus geht, im Widerspruche zu früheren Anschauungen, mit Bestimmtheit hervor, dass wir keine Anomalie des Stoffwechsels kennen, welche wir als auf einer Herabsetzung des Blutfarbstoffes beruhend oder für einen anaemischen Zustand irgendwie charakteristisch anzusprechen haben.

Die oben erörterte Schwierigkeit bei den Begleiterscheinungen eines chronisch-anaemischen Zustandes zu entscheiden, ob sie selbst als „anaemisch" aufzufassen sind, erscheint nirgends grösser als bei den Störungen der **Verdauungsorgane.** Sehr häufig sieht man Erkrankungen im Bereiche des Intestinaltractus und eine anaemische Blutbeschaffenheit

nebeneinander bestehen; die Frage, welche von beiden Störungen primär, welche die secundäre ist, kann nur höchst selten durch die Anamnese, die subjectiven Beschwerden oder die objective Untersuchung mit Bestimmtheit entschieden werden. Ein hervorragendes Beispiel hierfür bietet die Bleichsucht, die in den meisten Fällen mit Verdauungsstörungen verbunden ist, und von der oft genug nicht gesagt werden kann, ob sie die Ursache oder die Folge der intestinalen Störungen ist.

Gewisse Anhaltspunkte gewinnen wir aber erstens aus den Folgezuständen der acuten posthaemorrhagischen Anaemie und zweitens aus den Beobachtungen, dass bei Anaemieen, die zweifellos anderen Ursprunges sind, gewisse Störungen im Bereiche des Magendarmcanals häufiger wiederkehren.

Das Verhalten des Appetites ist ein sehr schwankendes und zweifellos von dem Grundleiden oder der Ursache der chronischen Anaemie mehr abhängig als von dieser selbst. Zuweilen gehen die Anaemischen zwar mit normaler, sogar gesteigerter Esslust an die Mahlzeiten heran, ausserordentlich schnell tritt aber das Gefühl der Sättigung, ja der Übersättigung, ein. Andere Fälle gehen überhaupt mit dauernder schwerer Beeinträchtigung des Appetites einher, welche auch durch sonst wirksame appetitanregende Mittel nicht bekämpft werden kann. Dass für diese Schwäche keine Erklärung in einer Secretionsanomalie liegt, wird weiter unten gezeigt werden; man könnte sie daher als eine Teilerscheinung der allgemeinen Herabsetzung der Energie bezeichnen, welche der Anaemie eigenthümlich ist.

Häufig wird die Esslust auch beeinträchtigt durch lebhafte Schmerzempfindungen, welche von den Speisen, selbst den sogenannten „leichten“, hervorgerufen werden. Solche Schmerzempfindungen sind übrigens auch unabhängig von der Nahrungsaufnahme, und zwar sind entweder bestimmte Punkte spontan oder auf Druck besonders empfindlich, oder es besteht eine allgemeine diffuse Empfindlichkeit der ganzen Magengegend. Zuweilen kommt es zu sehr heftigen Anfällen von Cardialgie. In solchen Fällen muss man nach Boas an kleine Substanzverluste in der Schleimhaut denken, ja durch die Schmerzen wird der Verdacht auf ein Ulcus ventriculi auch ohne das Auftreten von Blutungen hervorgerufen und die Behandlung dementsprechend eingeleitet werden müssen.

Die Überempfindlichkeit des Magens kann neben der Schmerzhaftigkeit auch noch in leichter Erregbarkeit des Brechreizes sich äussern.

Eine genaue objective Prüfung der Functionen des Magens bei Anaemischen hat gezeigt, dass eine Herabsetzung der Salzsäure im Magensaft bei chronischer Anaemie, wenn auch nur in einer geringen Zahl von Fällen, sich findet (Ritter und Hirsch). Nach den Unter-

suchungen von v. Noorden u. a. wird in reinen Fällen chronischer Anaemie die Salzsäure in normalen Mengen, ja sogar in vermehrtem Masse abgesondert. Die motorische Function des Magens fanden sämmtliche Untersucher (v. Noorden, Boas, H. Herz) völlig ungestört; in den Fällen, welche, verbunden mit der Anaemie, motorische Schwäche des Magens zeigen, muss diese also auf andere Ursachen als die Anaemie zurückgeführt werden.

Bezüglich der Darmfunctionen ist das vorliegende positive Material äusserst gering. Von vorneherein spricht der oft sehr gute Ernährungszustand der Anaemischen dagegen, dass überhaupt erhebliche Störungen der Darmthätigkeit auf der Anaemie als solcher beruhen können. Im besonderen hat v. Noorden, dem wir auf diesem Gebiete die zahlreichsten und entscheidenden Untersuchungen verdanken, gezeigt, dass die von manchen Autoren angenommene Herabsetzung der Secretion der Darmsäfte selbst in Fällen hochgradiger Chlorose nicht besteht. Er fand die Spaltung des Fettes im Koth ebenso ausgiebig vollzogen wie bei Gesunden: ein Hinweis auf die ausreichende Abscheidung des Pankreassaftes.

Über die Resorption bei Anaemischen hat derselbe Autor durch Lipmann-Wulf Untersuchungen anstellen lassen. Dieser zeigte, dass in schweren Fällen von Chlorose schlechte Fettresorption zwar vorkommen kann, dass es aber auch schwere Fälle der Krankheit giebt, in welchen die Ausnützung des Fettes durch den Darm nicht von den normalen Zahlen abweicht.

Die Resorption der Trockensubstanzen und des Eiweisses ist nach der von v. Noorden gegebenen Zusammenstellung fast stets normal.

Ferner hat v. Noorden die Behauptungen früherer Autoren, schweren anaemischen Zuständen wäre eine Erhöhung der Eiweissfäulnis eigentümlich, einer Kritik unterzogen. Sein Schüler Rethers berichtet in dieser Beziehung, dass zwar ziemlich häufig, aber durchaus nicht regelmässig, bei Chlorosen die aromatischen Producte der Eiweissfäulnis in auffallend grossen Mengen im Harn auftreten.

Die motorische Function des Darmes ist bei Anaemischen häufig herabgesetzt, und wir sehen bei Anaemieen jeder Art hartnäckige Obstipation, von der ja einige Autoren (s. S. 57) wieder eine direct anaemisierende Wirkung annehmen; oft genug aber finden wir auch bei schwer Anaemischen eine völlig geregelte Stuhlentleerung.

Eine weitere Besprechung der speciellen Symptomatologie der einfachen chronischen Anaemie erübrigt sich, weil sie lediglich eine Wiederholung der bei der acuten Anaemie gemachten Angaben bedeuten würde. Nur bezüglich einiger Symptome, welche man vorübergehend als besondere Eigentümlichkeiten der progressiven perniciösen Anaemie bezeichnet

hat, ist ausdrücklich hervorzuheben, dass sie auch bei einfachen Anaemieen schweren Grades gefunden werden: das sind die Netzhautblutungen, die fettige Degeneration des Herzens, Degenerationen im Bereiche des Gehirns und Rückenmarkes, sowie atrophische Veränderungen der Magen- und Darmschleimhaut. Die ausführliche Schilderung dieser interessanten Veränderungen ist aus leicht ersichtlichen Gründen dem Capitel der progressiven perniciösen Anaemie vorbehalten. An dieser Stelle ist jedoch zu erwähnen, dass sie durchaus nicht specifische Erscheinungen der Biermer'schen Krankheit sind, sondern auch, wenngleich verhältnismässig selten, bei einfacher Anaemie schwersten Grades vorkommen. Keineswegs aber besteht ein directer Zusammenhang zwischen dem Grade der Blutarmut und dem Auftreten dieser Entartungen, sondern es handelt sich höchst wahrscheinlich um Unterschiede in der Pathogenese, wenn von mehreren Fällen gleich schwerer einfacher Anaemie der eine völlig frei ist von obigen Symptomen, der andere eines oder mehrere derselben aufweist.

Auch bezüglich der anatomischen Befunde bei der einfachen chronischen Anaemie, von welchen lediglich denen des **Knochenmarkes** eine wesentliche Bedeutung beizumessen ist, kann auf das entsprechende Capitel der progressiven perniciösen Anaemie verwiesen werden. Es fehlt vorläufig noch an ausreichendem Material, um mit Sicherheit sagen zu können, wie oft und unter welchen besonderen Bedingungen die lymphoide Umwandlung des Markes der grossen Röhrenknochen bei der einfachen chronischen Anaemie sich findet.

c) Diagnose.

Die Diagnose der einfachen chronischen Anaemie ist in der Regel schon allein aus dem geschilderten allgemeinen klinischen Verhalten der Kranken zu stellen. Nach den bei der Darstellung der Blutveränderungen gemachten Ausführungen und namentlich mit Rücksicht auf die mehrfach erwähnten Abnormitäten der Blutverteilung („vasculäre Anaemie") erscheint es aber unerlässlich, bei irgendwie zweifelhaften Fällen durch eine einfache Haemoglobinbestimmung die Diagnose zu sichern. In allen schweren Graden von Anaemie, besonders in solchen, deren Ursache nicht klar erkennbar ist, muss unbedingt auch eine genauere morphologische Blutuntersuchung vorgenommen werden.

Der wichtigste Punkt in der Diagnose der anaemischen Zustände, die Scheidung der einfachen und der progressiven perniciösen Anaemie, wird in der Besprechung der letzteren seine Würdigung erfahren (s. S. 171).

d) Therapie.

Die Behandlung der einfachen chronischen Anaemie hat naturgemäss nur dann Aussicht auf völligen und dauernden Erfolg, wenn es möglich wird, die Ursache der Blutarmut zu bekämpfen. Gelingt es also im einzelnen Falle eine bestimmte Ätiologie zu ermitteln, so kann man zunächst von jeder Behandlung der Anaemie selbst absehen und die Massnahmen nach den speciellen, hier nicht zu erörternden Indicationen treffen.

In den Fällen aber, bei denen das Grundleiden, beziehungsweise die Ursache der Anaemie gehoben worden ist, die Anaemie aber fortbesteht, oder in Fällen unbekannten Ursprunges richtet sich das ärztliche Handeln gegen die Blutarmut selbst. Die wesentlichen Gesichtspunkte hiefür ergeben sich schon aus der Darstellung der Therapie der acuten posthaemorrhagischen Anaemie.

Auch der chronisch Blutarme ist in erster Reihe einer weitgehenden körperlichen und geistigen Schonung bedürftig, welche der Arzt in schweren Fällen selbst durch mehrwöchentliche Bettruhe und möglichste Abschliessung von der Umgebung zu erzielen suchen soll.

Besondere allgemein gültige Grundsätze für eine Ernährungstherapie der Anaemieen lassen sich, da ja ihr Stoffwechsel keine besonderen Eigenthümlichkeiten aufweist, nicht aufstellen. Im einzelnen Falle wird die Diät bestimmt je nach dem Ernährungszustand und in Rücksicht auf die Functionsfähigkeit der Verdauungsorgane. Eine besondere Bevorzugung verdient im Speisezettel jedes Anaemischen die Pflanzenkost, namentlich die grünen Gemüse und frisches Obst, von denen besonders der Spinat, der Spargel, der Apfel, die Erdbeere durch einen relativ hohen Gehalt an leicht assimilierbarem Eisen sich auszeichnen.

Eine klimatische Behandlung der einfachen chronischen Anaemie wird in vielen Fällen angezeigt und von Erfolg gekrönt sein. Zunächst wird ja in der Regel auf keine Weise besser als hierdurch die Forderung der Schonung, der völligen Loslösung von der Berufsthätigkeit, erfüllt. Ein Aufenthalt im Gebirge wirkt oft schon in kurzer Frist höchst günstig auf die allgemeine Schlaffheit der Anaemischen, und manche theoretische Untersuchung der letzten Jahre weist darauf hin, dass vielleicht sogar die blutbildenden Organe selbst einen besonderen Anreiz durch die Höhenluft erfahren. — Widerstandsfähigere Patienten können ohne Bedenken einen Aufenthalt im Hochgebirge, bis zu 2000 *m*, nehmen; schwache wird man zweckmässig nur in mittleren Höhen (300—900 *m*) weilen lassen. Ebenso ist das Seeklima, und zwar besonders das trocken-kühle, im Verein mit dem Gebrauch der Seebäder für Anaemische grösserer Resistenz ein mächtiges Anregungsmittel.

Von hydrotherapeutischen Massnahmen ist in allen nicht zu hochgradigen Fällen eine milde Kaltwasserbehandlung in Form von Abreibungen und Douchen anzuwenden; es ist dabei zu beachten, dass die Anaemischen gegen stärkere Wärmeentziehungen sehr empfindlich sind.

Das wichtigste Medicament ist auch für die einfache chronische Anaemie das Eisen, dessen Anwendung im vorigen Capitel ausführlich besprochen worden ist. In jedem sich länger hinziehenden oder in jedem besonders hochgradigen Falle soll man die Eisentherapie nach den allgemein gültigen Vorschriften neben der sonstigen Behandlung versuchen. Lässt sie nach vier- bis sechswöchentlichem Gebrauch anscheinend im Stiche, so wende man den Arsenik an, dessen specifische Einwirkung auf die Blutbildung und specielle Anwendungsweise in dem Capitel der progressiven perniciösen Anaemie dargelegt werden wird. Die ausgezeichneten Erfolge, welche vielfach durch die combinierte Anwendung von Eisen und Arsen bei der Chlorose erzielt werden, können dieselbe auch bei anderen anaemischen Zuständen von vornherein empfehlenswert erscheinen lassen.

II.

DIE PROGRESSIVE PERNICIÖSE ANAEMIE.



a) Abgrenzung des Stoffes.

Der berühmte Vortrag von Biermer aus dem Jahre 1872, in welchem der Name **„progressive perniciöse Anaemie“** zum ersten Male gebraucht worden ist, bildet den Ausgangspunkt für unsere Darstellung, denn er gab zweifellos den Anstoss zu den überaus zahlreichen Arbeiten und Mitteilungen über diesen Gegenstand. Dieses Verdienst Biermer's ist allgemein jederzeit anerkannt worden, auch von denen, welche mit mehr oder weniger berechtigten Prioritätsansprüchen nach jenem Vortrage hervorgetreten sind. Indem ich bezüglich der Einzelheiten der historischen Forschung auf die ausführlichen Darlegungen von H. Müller und von Eichhorst in ihren bekannten Monographieen hinweise, möchte ich daraus nur hervorheben, dass schon Lebert im Jahre 1853 und Addison im Jahre 1855 Beschreibungen von schweren anaemischen Zuständen gegeben haben und ausdrücklich als besondere Form der Anaemie („essentielle Anaemie“, „idiopathische Anaemie“) von anderen unterschieden wissen wollten. Aber erst Biermer ist es mit seinen Arbeiten von 1868 und 1871 geglückt, mit der Kenntnis des bis dahin nur von wenig Gelehrten beachteten Krankheitszustandes die Allgemeinheit der Ärzte vertraut zu machen.

Bei der grossen historischen Bedeutung und der ebenso knappen wie anschaulichen Schilderung, durch welche Biermer's Vortrag sich auszeichnet, sei es erlaubt, ihn hier im Wortlaute einzufügen. Der Bericht im „Correspondenzblatt für schweizerische Ärzte“, Jahrgang 11, 1872, Nr. 1, lautet:

„Prof. Biermer hält einen Vortrag über eine von ihm öfters beobachtete Form von progressiver perniciöser Anaemie, welche mit Verfettungsvorgängen in den Circulationswegen und dadurch mit capillaren Blutungen der Haut, Retina, des Gehirns, der Hirnhäute und anderer seröser Membranen einherzugehen pflegt. Der Vortragende hat den Eigentümlichkeiten dieser Erkrankungsform schon seit fünf Jahren nachgeforscht und bereits im Herbste 1868 bei der Dresdener Naturforscherversammlung eine vorläufige Mitteilung darüber gegeben. Seitdem hat sich die Zahl seiner Beobachtungen auf 15 vermehrt, so dass man sagen kann, dass diese Krankheitsform im Canton Zürich nicht zu den Seltenheiten gehört. Sie findet sich bei armen Leuten, besonders bei

Weibern in den Dreissigerjahren, wo ausser schlechten Lebensverhältnissen auch die Puerperien eine begünstigende Rolle zu spielen scheinen. Indessen kommt sie auch bei jüngeren und älteren Individuen beider Geschlechter vor. Die jüngste Patientin war 18, der älteste Kranke 52 Jahre alt. Ungenügende und unpassende Nahrung, schlechte Wohnung, Säfteverluste, besonders verschleppte Diarrhöen, bisweilen auch Blutungen, pflegen der Krankheit vorauszugehen und sie zu bedingen. Das häufigste Moment war nach den bisherigen Beobachtungen in chronischen Diarrhöen mit oder ohne Magenstörungen zu finden. Chlorose scheint nur selten den Anfang zu machen, auch gehört ganz spontaner Beginn ohne klare Ätiologie zu den seltenen Ausnahmen. Mit Milzerkrankung steht das Leiden in keiner Verbindung, ebensowenig mit Malaria. Die einzige Organerkrankung, welche bis jetzt in einigen Fällen als Ausgangspunkt der Anaemie beschuldigt werden konnte, waren folliculäre Geschwüre des Dickdarmes.

„Die Symptome bestehen in Folgendem: 1. Anaemisch-hydraemisches Aussehen. Grosse Blässe, magere Ernährung, aber keine Atrophie des Fettpolsters wie bei Carcinom und Phthise. Öfters gelblich-weissliche Gesichtsfarbe ohne Icterus. Im fortgeschrittenen Verlauf: leichte ödematöse Gedunsenheit des lockeren Unterhautgewebes im Gesicht, an Füssen und Händen; etwas Ascites. — 2. Die gewöhnlichen anaemischen Nervensymptome, Schwäche, Schwindel, Herzklopfen etc. — 3. Digestionsstörungen, consequente fatale Appetitlosigkeit; schwache Verdauung, bisweilen Druckgefühl im Magen; sehr oft zeitweise Diarrhöen. — 4. Circulationssymptome, Geräusche am Herzen und den Gefässen, erstere so stark, dass man sich fragen muss, ob kein Klappenfehler vorhanden sei. Die Geräusche sind systolisch, einmal war aber auch ein diastolisches Geräusch neben dem systolischen zugegen, ohne dass post mortem eine Klappendegeneration gefunden wurde; an der Basis das systolische Geräusch gewöhnlich rauher als am Ventrikel, hier mehr blasend. Die Herzgeräusche sind nicht immer schon anfangs zu constatieren, kommen aber im Verlaufe hinzu und werden stärker. An den Halsarterien Geräusche und bisweilen Frémissement. Letzteres auch einmal an der Jugularvene, welche auch in einem Falle deutliche Pulsation zeigte, alles ohne Klappenfehler. Ist die Herzaction gereizt, der Herzschlag diffus und die Dämpfung durch leichtes Hydroperikard vergrössert, was wiederholt zutrat, so wird das Krankheitsbild einer Herzkrankheit sehr ähnlich und kann, weil auch öfters Fieber dabei ist, sogar Verwechslung mit Endocarditis stattfinden. Die Section zeigt aber nichts dergleichen, sondern nur partielle Verfettung der Herzmusculatur. Die Herzaction ist in der Regel beschleunigt, der Herzschlag diffus undulierend, nicht kräftig. — 5. Fieber ist unwesentlich, aber beinahe in allen Fällen vorübergehend beobachtet worden, bald

sehr gering, bald auch stärker, ohne besonderen Typus und nur kurze Perioden bildend. In einem Falle war das Fieber eine Zeitlang typhusähnlich, weshalb die Kranke vom behandelnden Arzte ins Absonderungshaus empfohlen wurde. Gewöhnlich trat das Fieber unbedeutend und unmotiviert hinzu, weshalb es in der Klinik kurzweg als anaemisches Fieber bezeichnet wurde. Prof. Biermer dachte dabei an eine humorale Veranlassung des Fiebers, hält es aber auch für möglich, dass die kleinen Blutungen im Innern des Körpers, sowie Digestionsstörungen Ursache der Fieberbewegungen sein können. Deutliche locale Gründe des Fiebers konnten nicht gefunden werden. — 6. Interessant sind die Retinalapoplexieen, welche fast immer constatiert werden konnten. Sie waren auch in Fällen, wo keine subjectiven Sehstörungen geklagt wurden und die Sehprüfungen negativ ausfielen, nachweisbar. Wenn sie in der ersten Zeit fehlten, so kamen sie gewöhnlich später doch noch zu stande. In einem Falle waren sie so bedeutend, dass plötzliche Erblindung des linken Auges eintrat. Natürlich waren die Retinalblutungen auch post mortem zu constatieren und lieferten zierliche Bilder. — 7. Seltener waren Hautblutungen, kleine Petechien. Blutiger Urin und Nasenblutungen wurden nur einmal beobachtet, Albuminurie ganz ausnahmsweise. — 8. Dagegen sind zerstreute Capillarapoplexieen im Gehirn, an der Arachnoidealseite der Dura und in der Pia mater einige Male ohne charakteristische Erscheinungen während des Lebens gefunden worden. Eine Kranke ging an einem grösseren Herd capillärer Hirnblutung zu Grunde. Bei einem anderen Kranken wurde plötzlicher Schmerz im rechten Arm und Bein, lallende Sprache, Hemiplegie rechts (Facialis inbegriffen) beobachtet, sämmtliche Hirnsymptome waren aber schon nach einer halben Stunde verschwunden. Delirien waren in der letzten Periode des Lebens öfters vorhanden.

„Die Verlaufsweise zeigte in allen Fällen chronische Zunahme der Anaemie und Hydraemie, Hinzutreten und Deutlicherwerden der Herzsymptome, accidentelle Capillarblutungen, hydraemische Ergüsse, dazwischen etwas Fieber, consequente Anorexie, oftmals Diarrhöen. Seltene finale Complicationen: Pneumonie und Erysipele. — Der tödliche Ausgang in allen Fällen, ausgenommen einen, der etwas gebessert austrat.

„Bei der Section fand Prof. Biermer ausser der universellen Anaemie fast immer partielle Verfettung der Papillarmuskeln und der kleinen Gefässe, womit einerseits die Herzgeräusche und andererseits die capillaren Blutungen zusammenhängen. Die verfetteten Papillarmuskeln erscheinen gelblich punktiert oder marmoriert, auch die Muskeln der Ventrikelwand und des Septums zeigen öfters ähnliches Verhalten. Grossartige Verfettung der Herzmusculatur ist jedoch nur ausnahmsweise vorhanden gewesen. An den grossen Arterien ist nichts Abnormes oder höchstens sehr geringe

fleckige Verfettung der Intima; etwas öfter findet sich Verfettung kleiner Arterien, z. B. der Nieren. Zahlreicher sind Verfettungsstellen an den Capillaren, besonders des Gehirns. Spinnengewebdünne, flächenhafte Extravasate, welche an der Arachnoidealseite der Dura in drei Fällen sich fanden, zeigten keine pachymeningitische Grundlage, weshalb der Vortragende sie als haemorrhagische Producte ansieht und in Zusammenhang mit Fettmetamorphose an den Capillaren bringt. Auch die Capillarapoplexieen des Gehirns, der Retina, des Epi- und Pericards werden mit den Ernährungsstörungen der Capillarwände zusammenhängen. Letztere aber, wie auch die Verfettung der Herzmuskeln, denkt sich Biermer bedingt durch die veränderte Blutbeschaffenheit, analog den Verfettungsvorgängen, welche in den Geweben durch Unterbrechung der arteriellen Blutzufuhr so häufig entstehen. — Leber, Milz und Nieren boten nichts Auffallendes."

Unter diesem Symptomencomplex fasst also schon Biermer sowohl essentielle, idiopathische, primäre Zustände von Anaemie mit solchen von bekannter Ätiologie und ausgesprochenen secundären Charakters zusammen; wenigstens bezeichnet er in einigen Fällen ausdrücklich eine Organerkrankung, folliculäre Dickdarmgeschwüre, als Ausgangspunkt der Krankheit. Es ist nicht überflüssig, dies besonders hervorzuheben, da in Discussionen aus der allerjüngsten Zeit die Trennung der progressiven perniciösen Anaemie in primäre und secundäre Zustände als eine ganz neue Auffassung hingestellt worden ist.

Alle Arbeiten, welche seitdem der progressiven perniciösen Anaemie gewidmet sind, auch diejenigen, welche diesem Krankheitsbilde das Recht, in einem besonderen Capitel der Pathologie behandelt zu werden, bestreiten, lehnen sich unmittelbar oder mittelbar, bewusst oder unbewusst an Biermer's Veröffentlichung an. Dabei hat das Gebiet der progressiven perniciösen Anaemie mannigfache Änderungen seiner Grenzen erfahren. Anfänglich galten als pathognomonisch gegenüber anderen anaemischen Zuständen die functionellen und anatomischen Störungen von Seiten des Herzens, die Verfettungen, die Netzhautblutungen. Indem aber bei der scharf erregten Aufmerksamkeit der Kliniker diese Symptome sowohl einzeln als auch nebeneinander häufig in Fällen gefunden wurden, welche man von den gewöhnlichen secundären Anaemieen zu trennen gar keine Veranlassung hatte, wurden immer neue Kennzeichen als „specifisch" für das Bild der progressiven perniciösen Anaemie oder wenigstens für die „essentielle" Form derselben angegeben, um ebenfalls nach kurzer Zeit der Herrschaft entthront zu werden. Hierher gehören die Poikilocytose (Quincke), das Auftreten von Mikrocyten (Eichhorst), die Umwandlung des Fettmarkes der grossen Röhrenknochen in lymphoides Mark (Cohnheim) — auch diese wurden, nachdem sie bei den der progressiven perniciösen Anaemie gewidmeten Untersuchungen entdeckt worden waren,

häufig in Fällen einfacher Anaemie gefunden und so ihrer pathognomonischen Bedeutung entkleidet.

Diese Erfahrungen hatten zur Folge, dass manche Autoren (Eichhorst) für die Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie negative Gesichtspunkte den Ausschlag geben liessen: nur Anaemieen mit fortschreitendem schweren Verlauf, die ohne Complicationen zum Tode führten, und bei denen die Obduction gar keine Organerkrankungen, abgesehen von denen der Anaemie als solcher zugehörigen, nachweisbar waren, wurden als progressive perniciöse Anaemie anerkannt. Diese Auffassung ist vielleicht für die Erkenntnis der essentiellen Formen unserer Krankheit förderlich gewesen, aber sie verstiess gegen den Sinn der Biermerschen Definition, welche den Symptomencomplex auch dann als progressive perniciöse Anaemie bezeichnete, wenn eine Organerkrankung als Ausgangspunkt, beziehungsweise als Complication der Anaemie erkennbar war. Ferner liess die Fülle weiterer Beobachtungen eine scharfe Trennung der sogenannten essentiellen Formen von solchen secundären Charakters in der Folge als gezwungen und unhaltbar erscheinen.

Eine sichere Grundlage für die Definition der progressiven perniciösen Anaemie wurde erst geschaffen, als die grosse und auffallende Lücke in Biermer's Arbeiten: eine genaue Darstellung der Blutveränderungen, ausgefüllt wurde; die Möglichkeit, die auseinander gesprengten Glieder wieder zu sammeln, verdanken wir unstreitig der Bluthistologie. Einige der progressiven perniciösen Anaemie eigentümliche Blutveränderungen, deren Bezeichnung als „specifische“ noch an anderer Stelle ihre nähere Begründung finden soll, sind zum Teil schon in älteren Arbeiten von Hayem, Eichhorst, Laache, H. F. Müller hervorgehoben worden; Ehrlich hat das Verdienst, sie auf das schärfste gezeichnet und nach weiten Gesichtspunkten ihre entscheidende Bedeutung für die progressive perniciöse Anaemie dargethan zu haben. Nach Ehrlich's und seiner Vorgänger Arbeiten unterscheidet sich das Blut der typischen Fälle von progressiver perniciöser Anaemie hauptsächlich dadurch von den einfachen Anaemieen, dass es in mehr oder minder grosser Zahl rote Blutkörperchen, welche die Grösse der normalen übertreffen, aufweist, während bei den einfachen Anaemieen nur Erythrocyten vorkommen, deren Durchmesser normal oder kleiner als normal ist. Das Auftreten der Megalocyten im Blute, ebenso das Erscheinen ihrer kernhaltigen Vorstufen, der Megaloblasten, zeigt, dass die Regeneration des Blutes nicht mehr in physiologischer Weise erfolgt; dass auch nicht eine einfache Steigerung der physiologischen Regeneration, wie sie bei vielen einfachen Anaemieen leicht beobachtet werden kann, vorliegt, dass vielmehr die Blutneubildung in kleineren oder grösseren Bezirken des Knochenmarkes ihren physiologischen Charakter eingebüsst hat; dass sie nach

einem Typus erfolgt, welcher beim Erwachsenen niemals unter normalen Verhältnissen vorkommt, nach einem Typus, welcher der Bildung des Blutes im Embryonalleben gleicht.

Diese Merkmale, der Nachweis so eingreifender Veränderung in den Leistungen des wichtigsten blutbereitenden Organes des Knochenmarkes, scheiden mit scharfem Schnitte die Anaemieen, bei welchen sie gefunden werden, von allen anderen und vereinigen sie unter einem so markanten Zeichen, dass daraus die Notwendigkeit abgeleitet werden müsste, die megalocytischen und megaloblastischen Anaemieen den normocytischen und normoblastischen gegenüberzustellen, wenn diese Trennung nicht klinisch mit der von Biermer gegebenen Sonderung der progressiven perniciösen Anaemie von anderen anaemischen Zuständen zusammenfiele.

Wenn wir also am Beginn dieser Darstellung die Grenzen unserer Aufgabe abstecken, so kommen wir zu dem Ergebnis, dass wir uns mit den Krankheitsformen zu beschäftigen haben, welche durch die von Biermer und Ehrlich hervorgehobenen Merkmale, die natürlich an anderer Stelle noch eine eingehende Schilderung erfahren werden, gekennzeichnet sind. Wir werden aber dauernd im Auge behalten müssen, dass wir nicht eine Krankheit sui generis zu besprechen haben, sondern eine häufig vorkommende Gruppierung von Symptomen, welche bei verschiedenartigen Krankheitszuständen zu stande kommt.

b) Vorkommen, Ursachen und Entstehung.

Seitdem erst einmal die Aufmerksamkeit der Ärzte auf das Bild der progressiven perniciösen Anaemie gelenkt worden ist, ist sie vielfach gesehen worden, und man kann sie kaum noch als eine grosse Seltenheit bezeichnen. In Berlin z. B. sind auf den inneren Abteilungen der drei grossen städtischen Krankenhäuser innerhalb von zehn Jahren rund 148.000 Patienten behandelt worden; dabei wurde die Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie 274 mal, also in etwa $2^0/_{00}$ sämtlicher innerer Erkrankungen, registriert.

Zweifellos besteht eine ungleichartige Disposition verschiedener Orte für die Erkrankung. Besonders häufig, wie stets hervorgehoben wird, kommt sie offenbar in Zürich und der nächsten Umgebung vor, wo ja auch Lebert, Gusserow, Biermer ihr erstes Beobachtungsmaterial sammelten. Demgegenüber stehen München und Prag, wo nach Weigl und Klebs die Krankheit sehr selten ist, so dass diese Städte sogar in den Ruf einer relativen Immunität gekommen sind. Worauf diese örtlichen Verschiedenheiten beruhen, ist uns vorläufig völlig dunkel. Die Erklärungen, welche sich auf Unterschiede in der Ernährung stützen, sind nur der Verlegenheit entsprungen, denn dass die angeblich bessere

Lebenshaltung der Münchener nicht das Schutzmittel gegen die Erkrankung abgeben kann, geht schon aus der Thatsache hervor, dass gar nicht selten Individuen in der günstigsten materiellen Lage von der Krankheit betroffen werden.

Aus der ersten grösseren Zusammenstellung von Krankengeschichten der progressiven perniciösen Anaemie von H. Müller schien schon hervorzugehen, dass das weibliche Geschlecht viel häufiger von der Erkrankung ergriffen werde als das männliche. Aus den grösseren Monographieen, Dissertationen und eigenen Beobachtungen habe ich zur Prüfung dieser Behauptung 240 Krankengeschichten von progressiver perniciöser Anaemie zusammengestellt. Davon betrafen 130 weibliche Patienten, 110 männliche; — von den oben erwähnten 274 Fällen der drei grossen Berliner städtischen Krankenhäuser (in den Berichtsjahren 1887/88 bis 1897/98) entfallen 172 auf das weibliche Geschlecht, 102 auf das männliche, wobei noch zu bemerken ist, dass die Frauenabteilungen der genannten Krankenhäuser eine etwas niedrigere Belegungsziffer haben als die Männerabteilungen. Es scheint demnach aus diesen doch ziemlich grossen Ziffern eine stärkere Empfänglichkeit des weiblichen Geschlechtes für die progressive perniciöse Anaemie, wie sie schon H. Müller behauptet hat, bestätigt zu werden.

Das Lebensalter, in welchem beide Geschlechter am häufigsten von der progressiven perniciösen Anaemie betroffen werden, sind die sogenannten „besten Jahre“. Aus den Krankheitsberichten der oben erwähnten 240 Fälle ergeben sich:

im ersten Jahrzehnt	. . . . . .	1 Fall
„ zweiten „	. . . . . .	22 Fälle
„ dritten „	. . . . . .	61 „
„ vierten „	. . . . . .	67 „
„ fünften „	. . . . . .	47 „
„ sechsten „	. . . . . .	33 „
„ siebenten „	. . . . . .	7 „
„ achten „	. . . . . .	2 „

Sind so das dritte und vierte Jahrzehnt in ganz besonderem Masse der Krankheit ausgesetzt, so sind doch auch die hohen und niederen Altersstufen nicht gänzlich verschont. Der erwähnte Fall aus dem ersten Lebensdecennium betrifft ein achtjähriges Mädchen, bei dem die Krankheit sich an heftige Magendarmstörungen anschloss (H. Müller). Monti und Berggrün berichten aus der Litteratur und eigenen Erfahrungen über 16 Fälle von progressiver perniciöser Anaemie im Kindesalter. Zwei von diesen Kindern standen noch im Säuglingsalter, fünf im Alter zwischen dem 1. und 5. Lebensjahre, und neun zwischen dem 5. und 14. Lebensjahre. Ich möchte aber hervorheben, dass die Diagnose der progressiven

perniciösen Anaemie aus dem morphologischen Verhalten des Blutes in den ersten Lebensjahren nicht gestellt werden sollte, weil in dieser Periode, selbst bei leichteren Erkrankungen, Abweichungen vom normalen Blutbefund eintreten, die, beim Erwachsenen beobachtet, eine sehr ernste Prognose geben, während sie bei jungen Kindern ohne jede ominöse Bedeutung sein können. — Dem hohen Greisenalter gehören der von Laache geschilderte Fall eines Mannes von 73 Jahren an, bei dem eine bestimmte Ätiologie nicht zu ermitteln war; der andere betrifft eine von Schauman beobachtete Frau, ebenfalls von 73 Jahren, welche einer Bothriocephalus-Anaemie erlag.

Eine Andeutung darüber, ob erbliche Verhältnisse irgend welchen Einfluss auf die Entstehung der Krankheit haben, ist in der gesamten Litteratur meines Wissens nicht vorhanden. Die in dieser Beziehung in allen Büchern citierte Arbeit von Sinkler und Eshner, welche behaupten, drei Fälle essentieller Anaemie in einer Familie beobachtet zu haben, enthält nur so lückenhafte Angaben, dass sie für uns nicht verwertbar ist. Schmaltz citiert eine Arbeit von Klein, welcher zwei Geschwister an progressiver perniciöser Anaemie zu Grunde gehen sah.

Bezüglich der Constitution der Erkrankten zeigt sich kein charakteristischer Unterschied; kräftige, blühende Individuen werden ebenso schwer und ebenso häufig von der Erkrankung ergriffen, als schwächliche, zart gebaute.

Was die Lebensverhältnisse, die socialen und hygienischen Umstände der Erkrankten anbetrifft, so ist der Procentsatz der den wohlhabenden Ständen angehörenden im Verhältnis zur Gesamtheit der Bevölkerung anscheinend eher zu hoch als zu niedrig.

Wenn wir nun auf diejenigen Factoren, welche für die Entstehung der progressiven perniciösen Anaemie nach dem heutigen Stande unserer Erfahrungen eine Rolle spielen, eingehen wollen, so werden wir zweckmässig eine Gruppe dieser Krankheit voranstellen, welche in ihrer Ätiologie — wenn auch nicht in ihrer Pathogenese — als völlig geklärt bezeichnet werden darf: **„die Bothriocephalus-Anaemie“.**

Zuerst haben F. A. Hoffmann, Botkin, Reyher und bald darnach viele andere (specielle Litteratur s. Schauman) auf das häufige Vorkommen des Bothriocephalus in Fällen von progressiver perniciöser Anaemie hingewiesen und dem Wurm die Rolle des Krankheitserregers zugeschrieben. Nur von wenigen Autoren ist dieser Theorie widersprochen worden, und zwar mit dem Hinweise darauf, dass der Parasitismus des Bothriocephalus latus so sehr häufig, die Krankheit aber doch relativ selten sei; dass ferner Patienten eine enorme Anzahl (70—80 Exemplare) des

Bandwurmes beherbergen können, ohne anaemisch zu werden. Diese Thatsache, dass ein Krankheitserreger in einem Körper als harmloser Parasit, der gar keine pathologischen Erscheinungen hervorruft, existieren kann, während er in anderen ganz specifische Wirkungen entfaltet, steht ja nicht ohne Analogie da: sind doch auch pathogene Bakterien (Diphtheriebacillen, Pneumococcen u. s. w.), deren volle Virulenz das Tierexperiment nachwies, oft genug im gesunden, lebenden Körper gefunden worden, ohne dass man damit in der Anschauung von ihrer pathogenetischen Bedeutung sich hat erschüttern lassen. Der bündigste Beweis aber für die ursächliche Bedeutung des Bothriocephalus latus wird durch die nun so oft constatierte, rasch eintretende, völlige und endgültige Heilung der schweren Anaemie nach Abtreibung des Wurmes geliefert.

Vorübergehend ist, unter anderen von Biermer selbst, die Identität der Bothriocephalus-Anaemie mit der progressiven perniciösen Anaemie bestritten worden; in der neueren Zeit sind diese Stimmen gänzlich verstummt, denn die Krankengeschichten und Obductionsberichte glichen sich in den wesentlichsten Punkten aufs genaueste. Nachdem Schauman nun durch genaue mikroskopische Blutuntersuchungen gezeigt hat, dass die Bothriocephalus-Anaemie auch die von Ehrlich geforderten Kennzeichen besitzt, kann die Berechtigung und die Notwendigkeit, die Bothriocephalus-Anaemie als progressive perniciöse Anaemie mit erkannter Ätiologie zu bezeichnen, nicht mehr geleugnet werden.

Wenn wir nun auch an der Thatsache, dass der Bothriocephalus eine echte progressive perniciöse Anaemie erzeugen kann, nicht mehr zweifeln, so ist damit die Frage nicht erledigt, auf welche Weise der Wurm so wirkt. Es hatte, wie schon oben erwähnt, vielfach stutzig gemacht, dass schwere Anaemieen nur bei einem geringen Teile der mit dem Bandwurm behafteten Individuen gefunden wird; auch liess die Schwere der Erkrankung gar keine Beziehung zu der Anzahl der Würmer erkennen; es muss also das Schmarotzen des Wurmes an und für sich noch nicht zur Anaemie führen. Da nun die an Anaemie Erkrankten keinerlei Merkmale aufwiesen, um sie als besonders disponiert ansehen zu müssen, so muss man notgedrungen annehmen, dass in dem Verhalten oder den Eigenschaften des Parasiten noch ein besonderes hinzutritt, welches ihn aus einem verhältnismässig harmlosen Darmbewohner zu einem höchst gefährlichen Krankheitserreger macht.

Von allen den Theorieen, welche hierüber aufgestellt sind, erscheint diejenige bei weitem am besten gestützt, welche annimmt, dass nicht der gesunde lebende Parasit, sondern nur der erkrankte oder abgestorbene seinem Wirte so verhängnisvoll werden kann. Schapiro hat zuerst die Vermutung ausgesprochen, dass durch eine Erkrankung des Bandwurmes

oder sein völliges Absterben giftige Substanzen erzeugt werden, deren Resorption zur Anaemie führt. Wiltschur hat nach diesen Gesichtspunkten die Bandwürmer untersucht, deren Abtreibung 12 schwer Anaemische völlig geheilt hatte. „In allen Fällen waren die Bandwürmer entweder ganz tot, zerfallen, oder aber krank; die Krankheit des Bandwurmes constatierte ich an den Eiern, die starke Veränderungen erlitten hatten. In einem Falle von sehr schwerer Anaemie war der ausgetriebene Bandwurm so verwest und gab einen so widerlichen Geruch von sich, dass trotz der Carbollösung, mit der ich ihn begossen hatte, es ziemlich vielen Mutes bedurfte, die Untersuchung fortzusetzen. — Auf Grund dieser Betrachtung glaube ich annehmen zu müssen, dass der Bothriocephalus nur dann die schwere Anaemie hervorzurufen vermag, wenn er krank ist oder abstirbt. — Von dem Grade der Zersetzung, von der Menge der resorbierten Verwesungsproducte hängt auch die Schwere der Erkrankung ab.“

Der Einwand, der gegen diese Theorie am meisten zu sprechen schien, dass nämlich schwere Anaemieen auch dann vorkommen, wenn der Parasit lebend und frisch im Darm gefunden wurde, verliert sehr an Gewicht durch Beobachtungen von Schauman, Neubecker u. a., dass die typische Anaemie auch in solchen Fällen beobachtet wurde, wo in den Ausleerungen zwar Bothriocephaluseier gefunden wurden, wo aber weder durch die Abtreibung, noch post mortem durch die Obduction der Parasit selbst entdeckt werden konnte. Dass derselbe noch ziemlich kurze Zeit vor dem Auftreten der Eier in den Ausleerungen im Darm vorhanden gewesen sein muss, kann nicht bezweifelt werden; wenn trotz sorgfältiger Beobachtungen gar keine Proglottiden gefunden wurden und, wie in einigen Fällen die Section zur völligen Sicherheit feststellte, der Darm in der That keine Wurmglieder enthielt, so ist die ungezwungenste Erklärung, dass der Wurm abgestorben war und völlig resorbiert worden ist. Diese Resorption führte dem Organismus die stark giftigen Substanzen zu. Es steht nun der Annahme nichts im Wege, dass es zur Resorption abgestorbener und verfaulter Wurmglieder gekommen ist, selbst wenn noch lebende und wohlerhaltene Parasiten im Darme sich finden; der citierte Einwand gegen die sehr einleuchtende Theorie von Schapiro und Wiltschur lässt sich somit leicht zurückweisen.

Schauman und Tallqvist haben, wie schon an anderer Stelle erwähnt, zur Begründung der Theorie von der Giftwirkung des Bothriocephalus latus wertvolles positives Material geliefert. Sie extrahierten die Leiber von Bothriocephalus mit Kochsalzlösung und gewannen so einen Auszug, welcher beim Hunde stark globulicide Wirkung entfaltete. In einem Falle setzte der Extract z. B. innerhalb von zwei Wochen die Blutkörperchenzahl von 7,200.000 auf 3,400.000 herab und rief auch

sonstige Erscheinungen einer schweren Anaemie hervor: hochgradige Blässe der Schleimhaut, grosse Mattigkeit, auch ein leises Geräusch am Herzen trat auf. Die Autopsie des an Erschöpfung zu Grunde gegangenen Tieres wies ausser der allgemeinen Anaemie der Organe starke Eisenreactionen der Milz und Leber auf. Über die Morphologie des Blutes in diesen Versuchen machen die Verfasser keine bestimmten Angaben.

Wenn es auch sehr wünschenswert ist, dass diese Untersuchungen noch an grösserem Materiale wiederholt werden, so liegt in ihnen doch ein sehr bestimmter Hinweis auf die Pathogenese der Bothriocephalus-Anaemie. Die dem Parasiten entstammenden, im Tierversuche nachgewiesenen Gifte können vermutlich ihre blutauflösende Wirkung auch im Menschen entfalten, und die fortgesetzte Zerstörung von Blutkörperchen führt notwendigerweise zu einer Anaemie. Dass aber — wenigstens beim Menschen — das Knochenmark nicht wie bei anderen Blutverlusten mit einer gesteigerten Production normaler Zellen antwortet, sondern in mehr oder weniger grossem Umfange den dem erwachsenen Organismus ganz fremdartigen Typus der megaloblastischen Blutneubildung annimmt, weist darauf hin, dass das Gift des Parasiten nicht erst der Vermittlung der Anaemie bedarf, sondern direct auf das blutbildende Organ einzuwirken vermag.

Dadurch, dass die Bothriocephalus-Anaemie in ihrer Ätiologie genügend aufgeklärt ist und auch unsere Vorstellungen von der Entstehungsweise der Krankheit in ganz bestimmte Richtung gebracht sind, ist sie uns von allergrösstem Wert für die Erkenntnis der progressiven perniciösen Anaemie überhaupt. Alle Capitel der Pathologie und auch die therapeutischen Bestrebungen werden aus den Beobachtungen an der Bothriocephalus-Anaemie mit allergrösstem Nutzen schöpfen können. Daher hat Schauman mit seiner ausgezeichneten und inhaltreichen Bearbeitung dieses Themas sich ein Verdienst von allgemeiner Bedeutung erworben. Es ist gar keine Frage, dass die Kliniker, welche in der Lage sind, Bothriocephalus-Anaemie häufig zu sehen, in besonderem Masse begünstigt sein werden, brennende Fragen über die Lehre der progressiven perniciösen Anaemie mit der Sicherheit und Genauigkeit zu lösen, welche auf anderen Gebieten nur durch das Tierexperiment erreichbar ist.

Hierher gehört vor allem die noch immer im Streite der Meinungen stehende Frage, ob es notwendig oder überhaupt zulässig ist, die progressive perniciöse Anämie von den anderen anaemischen Zuständen loszulösen. Diejenigen, welche dieses Vorgehen beanstanden, sehen in der progressiven perniciösen Anaemie nur einen graduellen Unterschied gegenüber den anderen Anaemieen; sie verwerfen die Bezeichnung durch den Sondernamen „Anaemia perniciosa", setzen dafür den Ausdruck „Anaemia gravis"

und verwischen dadurch jegliche qualitative Unterscheidung der Biermerschen Anaemie von den einfachen chronischen Anaemieen, der megalocytischen von den normocytischen. Wenn auch an anderer Stelle gerade diese Frage noch einmal im Zusammenhang erörtert werden wird, so soll doch hier darauf hingewiesen werden, wie wertvoll in diesem Punkte die Kenntnis der Bothriocephalus-Anaemie ist.

„Bei Schauman finden sich einige Fälle erwähnt, die man auf Grund ihres allgemeinen Habitus, der Blutkörperchenzahl, des Haemoglobingehaltes gar nicht als hohe, sondern höchstens als mittlere Grade der Blutarmut bezeichnen kann; trotzdem zeigten sie im mikroskopischen Blutbild die Ehrlich'schen Kennzeichen der progressiven perniciösen Anaemie auf das deutlichste ausgeprägt, ebenso wie die schweren und schwersten Fälle. Zwar sind gerade nach dieser Richtung die bisherigen Resultate und Beobachtungen noch zu ergänzen, vor allem müssen noch leichtere Fälle gesucht und genau beschrieben werden, aber meines Erachtens geht schon aus unseren bisherigen Kenntnissen hervor, dass das Gift des Bothriocephalus latus direct es ist und nicht eine von ihm anfänglich erzeugte einfache Anaemie, welche die charakteristischen Abweichungen des Knochenmarkes von seiner normalen Function veranlasst hat. Das viel missbrauchte Wort „specifisch" dürfte in Bezug auf diese Wirkungsweise wirklich voll berechtigt sein.

In einer neueren Arbeit bezeichnet Grawitz die durch Abtreibung des Wurmes heilbaren Fälle von Bothriocephalus-Anaemie als „einfache secundäre Anaemie", während er nur die trotz der Abtreibung unaufhaltsam zum Tode führenden Fälle als „wahre progressive perniciöse Anaemie" anerkennt. Mir erscheint diese Bestimmung des Wesens der Krankheit aus der Prognose gezwungen im Hinblick auf die völlige Gleichheit des klinischen und haematologischen Bildes; der Unterschied der durch Wurmabtreibung heilbaren und der nicht mehr heilbaren ist kein essentieller, sondern zweifellos ein Gradunterschied. Freilich lassen sich die Grenzen des Intensitätsgrades, bei welchem die Prognose absolut schlecht wird, nicht zahlenmässig scharf bestimmen, ebensowenig wie dies bei anderen Formen der progressiven perniciösen Anaemie oder einfachen Anaemieen möglich ist; und wenn bei gleichem Intensitätsgrade der Bothriocephalus-Anaemie von zwei Fällen der eine geheilt wird, der andere einen tödlichen Ausgang nimmt, so besteht zwischen ihnen derselbe Unterschied wie etwa zwischen zwei Fällen gleich schwerer acuter posthaemorrhagischer Anaemie, von denen der eine nach Stillung der Blutung sich noch erholt, der Organismus des anderen aber, insbesondere die Blutneubildung, nicht mehr zu der Energie gebracht werden kann, welche die Erhaltung des Lebens und die Wiederherstellung ermöglicht. Billigt man aber die Grawitz'sche Einteilung der Bothriocephalus-Anaemie, so muss

man auch für die posthaemorrhagischen und alle anderen anaemischen Zustände eine essentielle Scheidung zwischen tödlicher und nicht tödlicher Erkrankung vornehmen. Nach dem gesamten in der Litteratur niedergelegten Material — ich selbst hatte leider nie Gelegenheit, Bothriocephalus-Anaemie zu beobachten — komme ich daher zu dem Schlusse, dass der Bothriocephalus unter bestimmten noch nicht völlig aufgeklärten Bedingungen im stande ist, eine Anaemie hervorzurufen, welche ein reines Bild der Biermer-Ehrlich'schen Anaemie darbietet; und noch einmal möchte ich hervorheben, dass schon die Erkrankungen leichten Grades klinisch und haematologisch ein Gepräge haben, welches sie von der einfachen chronischen Anaemie trennt.

Leider muss man heute noch bekennen, dass unsere Erfahrungen über die Bothriocephalus-Anaemie unser gesamtes positives Wissen über die Ätiologie der progressiven perniciösen Anaemie darstellen. Zwar galten von Anfang an bestimmte Anschauungen über die Ursachen dieser Krankheit; aber dieselben fussten zum Teil auf zufälligen Erfahrungen, deren Verallgemeinerung sich später als unberechtigt erwies; oder es erhoben sich bei genauerem Studium gewichtige Bedenken, ob nicht die früher als causal angesehenen Erscheinungen der Anaemie coordiniert oder gar eine Folge derselben wären.

Von allen früheren Autoren wurde z. B. eine Gruppe besonders abgezweigt: die der progressiven perniciösen Anaemie als Folge von Schwangerschaft und Geburt. Diese Fälle sind gewissermassen historisch wichtig, denn schon vor der Biermer'schen Publication haben Lebert und namentlich Gusserow Fälle schwerer Anaemie bei Schwangeren beschrieben, welche wir auch heute, nach Durchsicht der Krankengeschichten und Obductionsbefunde, ohne weiteres der progressiven perniciösen Anaemie zurechnen können, trotzdem natürlich eingehende haematologische Untersuchungen nicht angestellt sind. Unter diesen Fällen, von denen Eichhorst in seiner Monographie schon 29 zusammenstellen konnte, unterscheidet man vielleicht zweckmässig einige Untergruppen: 1. solche, die während der Schwangerschaft durch heftiges Erbrechen und Durchfälle schwerer Inanition ausgesetzt waren. 2. Fälle, in denen durch Nasenbluten, Blutungen aus Varicen u. s. w. während der Schwangerschaft oder durch schwere Blutverluste bei der Entbindung die Anaemie herbeigeführt worden zu sein scheint. 3. Fälle, in denen die Schwangerschaft ganz ohne Ernährungsstörung oder Blutverluste verlief und dennoch eine Anaemie während der Gravidität entstand und progressiv, gewöhnlich nachdem die Entbindung schon im achten Monat eingetreten war, den Tod herbeiführte. Man könnte wohl die beiden ersten Untergruppen einfach den Anämieen durch Inanition und durch Blutung zurechnen

und allenfalls bei der dritten Art einen besonderen Einfluss der Schwangerschaft annehmen. Am ehesten gäben wir wohl der Vorstellung Raum, dass die Schwangerschaft zu einer perniciösen Anaemie führt, durch die ausserordentlichen Ansprüche, welche an den mütterlichen Organismus durch die Bildung der Frucht gestellt werden. Birch-Hirschfeld führt die Schädigung des Blutlebens auf Zerfallsproducte zurück, welche aus der Placenta stammen und zunächst eine Zersetzung des Plasma herbeiführen, deren weitere Folge die Schädigung der Blutzellen ist; Lebert wollte die Erklärung in besonderen nervösen Einflüssen sehen. Aber an eine gewissermassen specifische Fähigkeit der Schwangerschaft, progressive perniciöse Anaemie zu erzeugen oder die Disposition dafür zu schaffen, kann man angesichts der doch verhältnismässig äusserst geringen Zahl von Fällen gewiss nicht glauben. Mir erscheint es ferner sehr auffällig, dass in der neueren Litteratur so gut wie gar keine Berichte über progressive perniciöse Anaemie zu finden sind, in deren Anamnese die Schwangerschaft oder das Puerperium eine Rolle spielt. Zum Teil mag das ja daran liegen, dass nunmehr, seitdem das Krankheitsbild so allgemein bekannt ist, Casuistik im allgemeinen und mit Recht nicht mehr veröffentlicht wird. Wenn aber Eichhorst unter 50 weiblichen an progressiver perniciöser Anaemie Erkrankten 29 Erkrankungen auf Schwangerschaft und Geburt zurückführt, so finde ich bei 26 weiblichen Erkrankten eigener Beobachtung und aus der Litteratur (Grawitz, Laache, Fr. Müller, Haarth, Plümecke, Dorn, Koch) nur einen einzigen, bei welchem man allenfalls einen Zusammenhang zwischen der Krankheit und einer vorausgehenden Gravidität annehmen könnte (Laache Fall 9). Die neueren Lehrbücher der Geburtshilfe erwähnen die progressive perniciöse Anaemie, soweit ich sehen kann, immer nur mit Hinweis auf die älteren Arbeiten von Gusserow u. a.; Ahlfeld hebt ausdrücklich hervor, dass er nie einen derartigen Fall beobachten konnte. Eichhorst's Casuistik ist nun aber in der überwiegenden Mehrzahl (22) den Berichten Schweizer Forscher entnommen. Das spricht doch mit grosser Bestimmtheit dafür, dass an diesem auffallend häufigen Vorkommen der Schwangerschaftsanaemie in der Schweiz, besonders im Canton Zürich, locale Einflüsse schuld sind, eine Vermutung, welche Gusserow schon in seiner ersten Publication ausgesprochen hat. Die Natur dieser Einflüsse ist für uns noch völlig in Dunkel gehüllt; ja vielleicht handelt es sich dabei noch um zeitlich veränderliche Momente. In gewissen Fällen von progressiver perniciöser Anaemie aber „eine specielle Schwangerschaftskrankheit" zu sehen, also in ihnen die Entstehung der Krankheit auf einen ganz besonderen eigenartigen Einfluss der Gravidität zurückzuführen, dazu bieten die bekannt gewordenen Beobachtungen keine Veranlassung mehr.

Abgesehen von der besonderen Gruppe der Schwangerschaftsanaemie kann man die beobachteten Fälle von progressiver perniciöser Anaemie bezüglich ihrer Ätiologie in einer Weise gruppieren, deren Übereinstimmung mit der von uns im vorigen Capitel aufgestellten Einteilung der einfachen chronischen Anaemie eine vollständige ist. Man findet die progressive perniciöse Anaemie häufig:

1. in Fällen, bei denen wiederholte oder lang andauernde Blutungen voraufgegangen waren;

2. in Fällen, in denen äusserst schlechte Ernährung, elende Wohnungsverhältnisse, Überarbeitung u. ä. m. auf die Gesundheit eingestürmt waren;

3. im Gefolge anderer Krankheiten, insbesondere der Verdauungsorgane, ferner der Syphilis, der Malaria, des Typhus abdominalis.

Wenn wir nicht in überflüssige Wiederholungen verfallen wollen, so muss an dieser Stelle auf die Auseinandersetzungen hingewiesen werden, die wir der Bedeutung der eben erwähnten Momente für die Entstehung der einfachen chronischen Anaemieen gewidmet haben. Es zeigte sich dort, dass in vielen und den wichtigsten Punkten der anaemisierende Einfluss jener Momente, der ja schlechterdings nicht zu bezweifeln ist, durchaus noch der Aufklärung bedarf. Sehen wir nun, dass dieselben Schädigungen auch in der Vorgeschichte progressiver perniciöser Anaemieen häufig beobachtet werden, so können wir wohl sagen: im Gefolge aller Schädigungen, welche eine einfache Anaemie hervorzurufen imstande sind, kann auch eine progressive perniciöse Anaemie sich herausbilden. Der einfachen Anaemie in den verschiedensten Gradabstufungen begegnen wir nun doch zweifellos in einer Häufigkeit, welche der Verbreitung ihrer Ursachen einigermassen entspricht, im Vergleich hierzu bilden die Fälle von progressiver perniciöser Anaemie eine geradezu verschwindende Seltenheit. Bei unzähligen Proletariern sehen wir durch den Pauperismus die Gesundheit in schwerstem Grade zerrüttet, die Symptome einer einfachen Anaemie in aller Stärke ausgebildet; wie unendlich wenig erkranken im Vergleich hierzu an progressiver perniciöser Anaemie! Dasselbe gilt von den Wirkungen der Blutungen, von den Einflüssen der verschiedenen organischen und constitutionellen Erkrankungen. Welche Bedingungen müssen eintreffen, dass dieselben Ursachen, welche Tausende von Malen eine einfache Anaemie erzeugten, einmal zu einer progressiven perniciösen Anaemie führen?

Die Antwort, welche am häufigsten auf diese Frage gegeben wird, dass hier nur ein gradweiser Unterschied besteht, dass die progressive perniciöse Anaemie nur die höchste Intensität der Anaemie, nur eine weitere Steigerung der einfachen Anaemie bedeutet, hat gewiss den Vorzug der Bequemlichkeit; aber sie lässt doch höchst gewichtige Bedenken, die sich gegen sie erheben, unbeachtet. Erstens sehen wir oft genug

eine einfache Anaemie die höchsten Grade erreichen, wie sie selbst viele Fälle von progressiver perniciöser Anaemie nicht darbieten: Haemoglobinwerte unter 20 und 15 % und Zahlen der roten Blutkörperchen unter 500.000. Trotz des extremen Grades dieser beiden Symptome zeigt das mikroskopische Blutbild einen ganz anderen Charakter als entsprechend schwere, ja selbst leichtere Fälle von progressiver perniciöser Anaemie; vergleicht man das Blutbild extremer Fälle beider Arten, so ist, wie aus der an den betreffenden Orten gegebenen speciellen Symptomatologie des Blutes hervorgeht, der Unterschied zwischen beiden so greifbar, dass selbst der weniger Geübte ihn erkennen und anerkennen wird. Die einfache Anaemie und die progressive perniciöse Anaemie haben in sich weitgehende Gradunterschiede: wir kennen leichte und schwere Fälle einfacher Anaemie, und wir kennen „leichte“ (d. i. beginnende) und schwere Fälle von progressiver perniciöser Anaemie. Aber es kann nicht aus der einfachen Anaemie einfach durch Steigerung der Intensität die zweite hervorgehen, sondern wenn einmal eine progressive perniciöse Anaemie auf dem Boden einer einfachen Anaemie erwächst, so ist hier in Wahrheit eine neue Krankheit entstanden.

Über die Natur dieses Vorganges sind wir aber noch durchaus unwissend. Für die aus der Analogie mit der Bothriocephalus-Anaemie entnommene Anschauung, dass die Umwälzung der Knochenmarkfunction auf den Reiz giftiger Substanzen zurückgeführt werden muss, fehlt in vielen Fällen der „progressiven perniciösen Anaemie post anaemiam simplicem“ noch jeder positive Anhalt. Stockman hat zur Erklärung der progressiven perniciösen Anaemie aus einfacher Anaemie die Veränderungen herangezogen, welche in vereinzelten Fällen einfacher Anaemie die Capillaren, besonders der inneren Organe, betreffen; die als Folge dieser Gefässdegeneration auftretenden Blutungen sollen nach Stockman die eigentliche Ursache für die Entstehung der perniciösen Form der Anaemie abgeben.

Aus den casuistischen Mitteilungen über progressive perniciöse Anaemie der letzten zehn Jahre ist zu ersehen, dass bei einem grösseren Bruchteil von Patienten eine überstandene **Syphilis** durch die Anamnese, die klinische Untersuchung oder durch die Obduction nachgewiesen werden konnte. Es ist auf Grund des bisherigen Materials nicht zu entscheiden, ob hier ein genetischer Zusammenhang zwischen Syphilis und der Anaemie besteht oder ein zufälliges Zusammentreffen vorliegt. Selbst wenn man von den älteren Krankengeschichten absieht — in der grossen Zusammenstellung Eichhorst's findet sich z. B. nur ein Fall, bei dem ein Zusammenhang mit Syphilis allenfalls

angenommen werden könnte — so sind doch auch in der neueren Casuistik, aus der Zeit nach Fr. Müller's Publication, welche die Aufmerksamkeit der Kliniker speciell auf diesen Punkt gelenkt hatte, die Fälle durchaus nicht so übermässig häufig, bei denen einer zweifellosen progressiven perniciösen Anaemie eine Syphilis sicher vorausgegangen war. Bei der äusserst grossen Verbreitung der Syphilis*) muss man sich vor weitgehenden Schlüssen aus statistischen Feststellungen sehr hüten; jedenfalls gehörte ein viel grösseres Zahlenmaterial dazu, als bisher darüber für die progressive perniciöse Anaemie vorliegt.

Auch die Feststellung der ursächlichen Bedeutung der Syphilis für die progressive perniciöse Anaemie „ex juvantibus", wie sie in einigen Fällen von Fr. Müller versucht ist, kann nicht als begründet angesehen werden; wenn auch mehrere Male eine antisyphilitische Cur den Zustand der Kranken, speciell den anaemischen Befund gebessert hat, so gehören diese Besserungen nach der Aufnahme in eine Krankenanstalt zu so ausserordentlich häufigen Erscheinungen im Verlaufe der progressiven perniciösen Anaemie selbst, dass der etwaige Einfluss des Quecksilbers oder der Jodpräparate hierbei nur schwer erkennbar ist. Laache fand sogar in einem Falle, in welchem Syphilis sicher nachweisbar war, und bei dem er selbst einen Zusammenhang zwischen der progressiven perniciösen Anaemie und der Syphilis für wahrscheinlich hielt, die antisyphilitische Behandlung nicht nur nicht unwirksam, sondern geradezu schädlich, während die Wirkung des Arsens, wie in so vielen anderen Fällen, so auch in diesem ziemlich prägnant war.

Eine besondere Hervorhebung in dem Abschnitte über die Ätiologie verdienen noch die sehr zahlreichen Fälle der progressiven perniciösen Anaemie, bei welchen im klinischen und anatomischen Bilde **Störungen von Seiten des Intestinaltractus** unsere Aufmerksamkeit auf sich lenken. Wir haben bei der Besprechung der einfachen Anaemie schon auseinandergesetzt, dass eine Blutarmut auf dem Boden von Verdauungsstörungen teils durch die damit verbundene relative Inanition, teils durch Resorption toxischer Stoffe oder auch durch die Verbindung beider zu erklären ist. Für die Entstehung der progressiven perniciösen Anaemie durch die Aufnahme giftiger Substanzen aus dem Darmcanale spricht einmal die naheliegende Beziehung auf die Bothriocephalus-Anaemie, ferner kann manchen therapeutischen Erfahrungen nach dieser Richtung vielleicht einige Beweiskraft zugesprochen werden. So berichtet Sandoz durch fortgesetzte Magenausspülungen, Jürgensen durch eine einmalige

*) H. Neumann fand, dass unter sämtlichen Kranken des Krankenhauses Moabit zu Berlin mindestens 22·4 % vorher an Syphilis erkrankt waren.

energische Entleerung des Darmes je einen Fall von progressiver perniciöser Anaemie „geheilt“ zu haben. Dass aber die Beweiskraft solcher Beobachtungen nur eine bedingte ist, folgt aus der Häufigkeit solcher scheinbaren Heilungen, welche nur vorübergehende Remissionen der progressiven perniciösen Anaemie sind.

Welche Bedeutung den atrophischen Processen in der Magen- und Darmwandung auch für die Ätiologie der progressiven perniciösen Anaemie beigemessen werden muss, wird an anderer Stelle ausführlicher zu besprechen sein (s. S. 149). Hier sei nur noch einmal hervorgehoben, dass sie weniger eine Ursache der Anaemie, als ihr vielmehr coordinirt oder gar erst ihr Product zu sein scheinen.

Sehr verschiedenartig sind die Beziehungen der Tumoren des Magendarmcanals, und zwar insbesondere des Magencarcinoms zur progressiven perniciösen Anaemie. Dass diese Geschwulst häufiger als irgend eine andere die schwersten anaemischen Zustände herbeiführt, darüber besteht gar kein Zweifel. Die schwere Kachexie, zu welcher ein längere Zeit bestehender Magenkrebs mit seiner schweren Störung der Ernährung, seinen complicierenden Blutungen, sowie durch die Herbeiführung schädlicher Gährungen im Magen und seine eigene specifische Giftigkeit führt, ist ausnahmslos auch mit einer Verschlechterung der Blutzusammensetzung verbunden, und wohl die niedrigsten Werte des Haemoglobingehaltes und der Blutkörperchenzahlen beziehen sich auf Fälle von Carcinoma ventriculi in fortgeschrittenem Stadium. Bei weitem die Mehrzahl dieser Fälle weist aber im Blutbild die ausgesprochenen Charaktere der einfachen chronischen Anaemie auf; und zwar steht hier die Intensität der Anaemie ungefähr im directen Verhältnis zu der Stärke der Kachexie; in einigen wenigen sehr vorgeschrittenen Fällen sieht man bei häufig wiederholten Untersuchungen hin und wieder einige Megalocyten und Megaloblasten, ohne dass der totale Eindruck des mikroskopischen Bildes dadurch wesentlich abgeändert würde. Bevor die Blutbildung noch in erheblichem Masse den megaloblastischen Typus annehmen kann, pflegt das Carcinom schon den Tod herbeizuführen.

Dem gegenüber stehen einige seltene Fälle, die meines Wissens zwar in den Lehrbüchern häufiger erwähnt, jedoch nur selten genauer beschrieben und in ihrer Bedeutung gewürdigt worden sind; ich meine hier Fälle, welche bei Lebzeiten unter dem typischen Bilde der Biermer-Ehrlich'schen Anaemie verlaufen, und bei denen die Obduction, abgesehen von den der Anaemie entsprechenden Befunden, auch ein Magencarcinom, verbunden mit totaler oder teilweiser Atrophie der Magenschleimhaut, aufdeckt. — Einer dieser Fälle, welchen v. Noorden bei Lebzeiten beobachtet und als progressive perniciöse Anaemie bezeichnet hatte, ist von O. Israel seciert und beschrieben worden. Es fand sich dicht

unter der kleinen Curvatur 4 *cm* vom Pylorus eine Geschwulst „von der Grösse eines starken Kirschkerns", die in der mikroskopischen Untersuchung als Carcinom erkannt wurde. Das Fettpolster der Leiche wird als „ziemlich reichlich" angegeben. Die Symptome der Anaemie waren reichlich ein halbes Jahr vor dem Tode deutlich ausgesprochen. — Ich selbst hatte Gelegenheit, zwei solcher Fälle zu sehen. Bei dem einen (Fall H.) hatte ich auf Grund des klinischen Bildes und des Blutbefundes eine progressive perniciöse Anaemie diagnosticiert; auch hier fand sich zu unserer Überraschung ein ringförmiges fibröses Carcinom des Pylorus ohne jede Ulceration, welche bei Lebzeiten gar keine Symptome gemacht hatte. — Einen weiteren Fall sah ich erst vor kurzem in der Abteilung des Herrn Prof. Renvers, der mir freundlichst erlaubt hat, ihn hier zu erwähnen: er ist dem vorigen ganz parallel; klinisch und mikroskopisch eine echte progressive perniciöse Anaemie; bei der Obduction fand sich an der grossen Curvatur ein haselnussgrosses Carcinom.

Wenn man in diesen Fällen, welche durch weitere casuistische Mitteilungen ergänzt zu werden verdienten, die progressive perniciöse Anaemie und das Carcinoma ventriculi nebeneinander sieht, so wird man angesichts der äusserst geringen Ausdehnung des Tumors und des guten Ernährungszustandes die Todesursache lediglich in der Anaemie sehen wollen. Die Anaemie aber, so nimmt Israel für seinen Fall noch an, ist trotz der Kleinheit der Geschwulst dennoch auf diese zurückzuführen, weil dieselbe die Quelle häufig wiederholter Blutungen für sie gewesen ist. Die Reste solcher Blutungen liessen sich in der Umgebung der Geschwulst noch mikroskopisch nachweisen. Ich bin dagegen vielmehr geneigt, anzunehmen, dass das Carcinom auf dem Boden der progressiven perniciösen Anaemie sich anzusiedeln begonnen hatte. Die kleinen Blutungen entsprechen den bei progressiver perniciöser Anaemie in allen Organen häufig anzutreffenden Haemorrhagieen und können allenfalls zur Beschleunigung des Exitus in dem einen Falle beigetragen haben. — W. Fenwick hat auf den nicht seltenen Zusammenhang zwischen Atrophie des Magens und Magenkrebs hingewiesen. Andererseits bestehen, wie wir an anderer Stelle eingehend zu besprechen haben werden, enge Beziehungen zwischen Atrophie der Magendarmwandungen und der progressiven perniciösen Anaemie; es ist also auch ein Nexus zwischen progressiver perniciöser Anaemie und Carcinom einleuchtend.

So darf aus dem Vorhergehenden der Schluss gezogen werden: die Beziehungen zwischen progressiver perniciöser Anaemie und Carcinoma ventriculi können zweifache sein; erstens kommen Fälle von Magencarcinom vor, welche zu schwerer Kachexie und Anaemie geführt haben, wobei dann auf dem Boden der schweren einfachen Anaemie eine progressive perniciöse Anaemie sich entwickelt hat, und zweitens Fälle von progressiver

perniciöser Anaemie, welche für die Entwicklung eines Carcinoms des Magens vielleicht durch Vermittlung der Atrophie der Schleimhaut einen günstigen Boden abgeben. In letzteren Fällen pflegt das Carcinom keine oder nur unbedeutende klinische Erscheinungen zu machen.

Eine ganz besondere Stellung nehmen in der Ätiologie der progressiven perniciösen Anaemie **Veränderungen des Knochenmarkes** ein. Dass zwar die fast regelmässig bei dieser Krankheit zu findende Umwandlung des Fettmarkes in rotes, lymphoides, functionierendes Mark einen Vorgang darstellt, welcher mit der Ätiologie nichts zu thun hat, ist heute allgemein anerkannt. Dagegen sind einige Fälle schwerer, teils primärer, teils secundärer, metastatischer Erkrankung des Knochenmarkes veröffentlicht worden, welche klinisch, d. h. soweit die Biermer'sche Symptomengruppe in Frage kommt, als echte progressive perniciöse Anaemie erscheinen. Ein Teil der Fälle ist allerdings in einer Zeit veröffentlicht, in welcher die mikroskopische Analyse des Blutes unseren jetzigen Ansprüchen noch nicht genügen konnte. Hierher gehören die häufig citierten Fälle von Litten und Waldstein, in denen multiple Eiterherde und Tumorenbildung in grossen Bezirken des Knochenmarkes, mit consecutiver Veränderung desselben, gefunden wurden. Aus der neueren Zeit stammen Fälle, welche ausgezeichnet beobachtet und deren Blutbefund längere Zeit hindurch regelmässig erhoben worden ist. Wir können unter ihnen zwei Gruppen unterscheiden: in die erste fallen ein von Ehrlich und P. Grawitz beschriebener Fall von Sarcomatose des Knochenmarkes, sowie die bekannte Beobachtung Nothnagel's eines Falles von „Anadenia ossium". In diesen beiden Fällen war die Knochenmarkfunction völlig ausgeschaltet, so dass auch nicht die megaloblastische Art der Blutbildung in ihm stattfand; wir würden demnach diese Fälle heute trotz ihrer weitgehenden klinischen Ähnlichkeit mit der progressiven perniciösen Anaemie nicht zu dieser Krankheit rechnen, weil ihnen die charakteristischen Veränderungen des Blutbildes abgehen. — In eine zweite Gruppe fallen wiederum zwei Fälle: der eine von ihnen, aus v. Leyden's Klinik, ist sehr ausführlich in einer Dissertation von G. Lazarus beschrieben worden, der andere unter Neusser von I. Epstein beobachtet. In beiden Fällen waren die Kliniker durch die sehr bedeutsamen Abweichungen des Blutbildes von der progressiven perniciösen Anaemie dazugekommen, die Diagnose dieser Krankheit nur bedingt zu stellen, und die Autopsie gab ihnen Recht, indem sie Tumorenbildungen im Knochenmarke aufdeckte, durch welche die Fälle, als von der progressiven perniciösen Anaemie weit verschieden, gekennzeichnet wurden. Diese ausserordentlich seltenen Fälle, deren Bedeutung auch schon im I. Teile gewürdigt worden ist, dienen durch die an ihnen gemachten Beobachtungen zur

Aufklärung mancher strittiger Punkte über die Knochenmarkfunctionen und das Zustandekommen der lymphoiden Umwandlung des Knochenmarkes; aber zur Aufklärung der Ätiologie der progressiven perniciösen Anaemie tragen sie nicht bei.

Zum Schlusse haben wir uns noch mit den Fällen von progressiver perniciöser Anaemie zu befassen, in deren Anamnese kein einziger sicherer Anhaltspunkt für die Entstehung der Krankheit gefunden wird, bei denen auch die klinische Untersuchung und die Obduction keinerlei Organveränderungen aufdecken, auf welche die schwere Krankheit zurückgeführt werden könnte. Diese Formen bezeichnete man früher als „primäre“ oder „essentielle“, und manche Autoren erkennen sie auch heute noch ausschliesslich als progressive perniciöse Anaemie an, deren Trennung von anderen anaemischen Zuständen nothwendig und berechtigt ist. Diese Erkrankungen blieben so lange ein grosses Rätsel und gaben zu einer ansehnlichen Reihe von Theorieen Veranlassung, bis durch die Aufklärung der Bothriocephalus-Anaemie man wenigstens bei einer von ihnen die Entstehung der Krankheit verstehen lernte. Heute nimmt wohl die Mehrzahl der Autoren an, dass diese ganze Gruppe, je weiter unsere Kenntnisse fortschreiten werden, ihrer Bezeichnung als „primäre Anaemieen“ verlustig gehen werde. Birch-Hirschfeld ist dieser Auffassung mit dem prägnanten Ausdruck **„kryptogenetische perniciöse Anaemie“** gerecht geworden. Es ist nicht zu bezweifeln, dass unter ihnen mehrere Arten sind, welche in ihrem Grundleiden, wohl auch in ihrer Pathogenese, gänzlich verschieden von einander sind, dass möglicherweise neben den reinen Intoxicationen auch Infectionen, nervöse und trophische Störungen den Biermer-Ehrlich’schen Symptomencomplex zu erzeugen im stande sind.

Für die infectiöse Natur der kryptogenetischen perniciösen Anaemie oder wenigstens einige Formen derselben führt Klebs die Beobachtung von Flagellaten ins Feld, welche er in schweren Stadien der Krankheit im frischen Blute fand; Frankenhäuser und Petrone wollten durch den Nachweis von Leptothrixformen eine bakterielle Infection in ihren Fällen nachgewiesen haben; Bernheim bezeichnete in einem Falle einen post mortem im Blute gefundenen Bacillus als Krankheitserreger; Perles sah kleine, stark lichtbrechende Körperchen mit starker activer Beweglichkeit im Blut in mehreren Fällen von progressiver perniciöser Anaemie; die parasitäre Natur dieser Körperchen hat allerdings schon der Autor selbst in Frage gestellt. Alle diese Beobachtungen haben das Schicksal gehabt, nachdem sie von ihren Entdeckern veröffentlicht worden waren, weder von ihnen selbst, noch durch andere Untersucher in weiteren Arbeiten hinreichend bestätigt zu werden. Hayem’s Warnung,

bei der Untersuchung des frischen Blutes von progressiver perniciöser Anaemie sich nicht durch die oft äusserst lebhaften Eigenbewegungen der Mikrocyten täuschen zu lassen, enthält zugleich wohl die Kritik der soeben angeführten Beobachtungen.

In Ermanglung ausreichender Erklärungen für das Zustandekommen mancher progressiven perniciösen Anaemie auf dem somatischen Gebiete konnte es natürlich nicht ausbleiben, dass auch psychische Einflüsse der Urheberschaft beschuldigt wurden. Durchforscht man die Vorgeschichte eines Kranken, so wird man natürlich in den weitaus meisten Fällen irgend ein Ereignis finden, welches sicherlich in dem Kranken eine schwere Gemütsverstimmung erregt hatte, und welches auch in einem gewissen zeitlichen Zusammenhang mit dem Krankheitsbeginne stand. So veröffentlicht Curtin die Krankengeschichten zweier Patientinnen, welche nach einer plötzlichen, sehr schweren seelischen Erschütterung sich nicht mehr erholten, anaemisch wurden und schliesslich mehr als vier Jahre darauf ohne weitere Complication der Anaemie erlagen. Von einer dritten Patientin, mit einem ähnlichen Erlebnis, verzeichnet Curtin nur die schwere Erkrankung, ohne jedoch über ihren Ausgang eine Mitteilung zu machen. Will man wirklich, wie Curtin, einen Zusammenhang zwischen der Ausbildung des anaemischen Zustandes und der psychischen Alteration herstellen, so ist es doch viel einfacher, in den Störungen der Ernährung, welche ja häufig bei sehr Verstimmten sich herausbilden, die directe Ursache der Anaemie zu sehen, als in völlig unbekannten, ohne jede Analogie dastehenden Einflüssen der Psyche auf die Blutbereitung oder den Blutverbrauch.

c) Symptomatologie.

I. Die Veränderungen des Blutes.

Die Voranstellung der Schilderung des allgemeinen Krankheitsbildes durch Biermer, lässt es überflüssig erscheinen, auf dasselbe noch einmal einzugehen, wenn nicht lediglich mit anderen Worten derselbe Inhalt wiederholt werden soll.

An die Spitze der Behandlung der speciellen Symptomatologie tritt wiederum **das Blut.** Es ist bezeichnend, dass in der ersten umfangreichen Monographie über die progressive perniciöse Anaemie von H. Müller die Besprechung der bei Lebzeiten beobachteten Veränderungen des Blutes wenig mehr als eine Seite beansprucht, während heute nach jeder Richtung die Haematologie nicht nur das grösste Interesse an dieser Krankheit gewonnen, sondern auch die grössten Fortschritte zu verzeichnen hat.

Die **Blutmenge** ist in den meisten Fällen sehr stark herabgesetzt. Selbst bei tiefem Einstich quillt oft nur ein kleiner Blutstropfen hervor, und selbst auf starken Druck entleert sich dann kein zweiter aus derselben Wunde, so dass man manchmal, um z. B. nur die Pipette des Gowers'schen Apparates zu füllen, mehrere Stiche ausführen muss. Zuweilen aber entströmt das Blut reichlich der Wunde, und man hat im Gegenteil Mühe, die Blutung, wenn erwünscht, aufhören zu lassen. Dies Verhalten der Blutflüssigkeit geht nicht der Intensität der übrigen Symptome von Seiten des Blutes parallel; ich habe sogar beobachtet, dass gerade im Verlaufe der Besserung es schwerer wurde, die zur Herstellung der Trockenpräparate oder der Haemoglobinbestimmung notwendige Blutmenge aus einem Stich zu erhalten, als während des schlimmsten Standes der Krankheit.

Die **Farbe des Blutes** erscheint in leichteren Fällen noch ganz normal; in mittelschweren ist sie blassrot, weiterhin fleischwasserähnlich; in extremen Fällen kann man manchmal von Farbe kaum mehr sprechen. Zuweilen verliert der Blutstropfen schon im Moment des Austretens seine Homogenität, und in der fast farblosen Flüssigkeit sieht man die gelblichen oder blassroten Körperchen zu feinen Fäden oder Häufchen geballt. — Ich habe niemals Gelegenheit gehabt, in schweren Fällen das Blut ganz dunkel, selbst theerfarben zu sehen, wie Fürbringer, übrigens auch nur in seltenen Ausnahmen, beobachtet hat. Gusserow erwähnt bei einem seiner Fälle, dass nach einer Transfusion defibrinierten Blutes aus einer kleinen Arterie Blut spritzte, welches Aehnlichkeit mit dünnem Kaffee hatte. — Dieses Verhalten erinnert so sehr an das Aussehen des Blutes bei schweren haemoglobinaemischen Processen, dass man versucht ist, auch in den erwähnten Fällen eine Haemolyse anzunehmen, welche dem reinen Bilde der progressiven perniciösen Anaemie nicht zukommt.

Die Färbekraft des Blutes erscheint schon bei den einfachsten Proben fast immer bedeutend herabgesetzt. Zwar kommen ausgesprochene Fälle vor, in welchen **der Haemoglobingehalt** noch mehr als 50 % des normalen beträgt; ich sah z. B. erst vor kurzem einen Fall von erheblichen morphologischen Veränderungen und schweren Allgemeinerscheinungen mit einem Haemoglobingehalt von 65—70 %; in der Regel aber liegen die Werte viel tiefer, bis herunter zu 10 % (Fall 47 Schauman).

Die **Blutkörperchenzahl** pflegt ebenfalls sehr starke Herabsetzung zu zeigen; ein Sinken der Zahl um die Hälfte findet sich schon in verhältnismässig leichten Fällen; eine Million im Cubikmillimeter ist ein sehr häufiger Befund. Eine grosse Berühmtheit hat ein Fall von Quincke erlangt, in welchem nur 143.000 Blutkörperchen im Cubikmillimeter gefunden wurden, wobei besonders bemerkenswert ist, dass

die betreffende Patientin nach 74 Tagen wieder einen Bestand von 1,234.000 erworben hatte und nach Verlauf mehrerer Monate „dick und wohlgenährt“ sich ihrem Arzte wieder vorstellte.

Viel wichtiger als diese Zahlen für Haemoglobin- und rote Blutkörperchen sind für die ganze Auffassung der progressiven perniciösen Anaemie die Beziehungen zwischen diesen beiden Werten, welche ein ausserordentlich charakteristisches Merkmal der Krankheit bilden und auch in den entscheidenden histologischen Untersuchungen ihren Ausdruck finden.

Bei der Besprechung der einfachen chronischen Anaemie ist hervorgehoben worden, dass die Herabsetzung des Haemoglobingehaltes eine stärkere zu sein pflegt als die der Blutkörperchenzahl (vgl. S. 69), mit anderen Worten, dass bei den gewöhnlichen anaemischen Zuständen die roten Blutkörperchen nicht nur an Zahl, sondern auch an Wert eingebüsst haben. Es ist Hayem's Verdienst, durch seine genauen Analysen nachgewiesen zu haben, dass bei der progressiven perniciösen Anaemie die Zahl der roten Blutkörperchen beträchtlich herabgesetzt sein kann, während ihr Wert normal ist oder sogar die Norm übersteigt. So fand Hayem z. B. in einem Falle die Zahl der Erythrocyten 415.000, welche aber nach der Berechnung ihres Haemoglobinwertes 559.000 normalen entsprachen (Wert gleich 1·34). Auch Quincke erkannte, dass das Blut der perniciösen Anaemie durch eine im Verhältnis zur Blutkörperchenzahl erhöhte Färbekraft sich auszeichnete. In welcher Beziehung die Veränderungen des Blutkörperchenwertes zu dem Grade der Krankheit stehen, zeigt am besten eine grosse Tabelle von Hayem, welcher mehrere Monate hindurch bei einem Kranken diese Bestimmungen ausgeführt hat. Gerade in den letzten Wochen der Krankheit, je mehr der Kräfteverfall fortschritt, stieg der Blutkörperchenwert an:

Datum	Zahl der roten Blutkörperchen	Durchschnittlicher Wert	Wert, bezeichnet durch die äquivalente Zahl von normalen roten Blutkörperchen
4. Januar	738.730	1·25	877.287
16. Januar	781.200	1·01	923.460
19. Januar	834.250	1·32	1,108.153
23. Januar	868.006	1·23	1,015.807
2. Februar	723.260	1·60	1,663.560
7. Februar	680.050	1·51	941.933
25. Februar	292.500	1·70	498.668
1. März	Exitus letalis		

Laache, welcher diese Beobachtungen in grossem Umfange und an vielen Beispielen bestätigte, hat zuerst diesen Thatsachen die Erklärung gegeben, welche heute allgemein anerkannt ist und alle Fragen

in völlig befriedigender Weise löst. Er wies nach, dass die Erhöhung des durchschnittlichen Blutkörperchenwertes darauf beruhe, dass bei der progressiven perniciösen Anaemie rote Blutkörperchen vorkommen, welche an Grösse und Haemoglobinreichtum die normalen übertreffen.

Die durchschnittliche Grösse des normalen Durchmessers der roten Blutscheiben beträgt 8·5 μ, ein Durchmesser von 9·0 μ ist als die obere Grenze des Normalen zu bezeichnen. Zellen, die noch grösser sind, und die wir als Makro- oder Megalocyten, auch Gigantocyten bezeichnen, finden sich im Blute der progressiven perniciösen Anaemie sehr häufig, so dass der Durchschnitt des Diameters auf 11—13 μ steigt, während einzelne Exemplare bis zu 16 und 18 μ (Askanazy) vorkommen.

Von der Grösse abgesehen, unterscheiden sich die Megalocyten nicht wesentlich von den normalen roten Blutkörperchen. In der Regel erscheint in ihnen die Delle schwächer angedeutet, manchmal ist sie gar nicht erkennbar, so dass die ganze Scheibe gleichmässig rund erscheint, und bemerkenswert ist, dass man an ihnen fast nie „Pessarformen" oder auch nur Übergänge zu dieser Bildung findet; auch die Veränderungen der Umrisse finden sich bei den grossen Formen seltener und nicht so ausgeprägt. — Im frischen Präparat zeigen die Megalocyten normalen Haemoglobinton, in gefärbten eine satte Färbung mit Eosin oder Orange G.; an einer grossen Zahl von Exemplaren ist die Polychromasie deutlich zu erkennen.

Diese grossen Erythrocytenformen bilden aber nicht den ausschliesslichen Bestand des Blutes der progressiven perniciösen Anaemie an roten Scheiben, sondern neben ihnen kommen solche vor, deren Durchmesser normal oder kleiner als normal ist. Die kleinen und kleinsten Formen (Mikrocyten) werden in demselben Masse und denselben Grössenverhältnissen wie bei den einfachen chronischen Anaemieen gleicher Intensität gefunden. Das charakteristische Gepräge erhält das Blut der progressiven perniciösen Anaemie und des einzelnen Falles durch die Menge und den Anteil, welche unter sämtlichen roten Blutkörperchen die Makrocyten und Gigantocyten ausmachen. Diese Procentzahl spricht deutlicher als die Bestimmung des mittleren Durchmessers aller Blutscheiben, denn letzterer ist ja auch von der Zahl und Grösse der verkleinerten Zellen abhängig, so dass z. B. ein in den Grössenverhältnissen höchst abnormes Blut normale Mittelwerte des Diameters aufweisen kann, dadurch, dass etwa in gleicher Zahl und gleichem Grade Verkleinerungen und Vergrösserungen des Durchmessers auftreten.

Einige Beispiele mögen dieses Verhalten erläutern. Ich fand:

1. bei ausgeprägtem Krankheitsbild, schwerem Allgemeinzustand: in 8 Fällen: 71, 71, 66, 65, 60, 58, 57, 56 % Megalocyten,

2. bei deutlicher Besserung des Allgemeinzustandes:
in 5 Fällen: 50, 48, 42, 39, 33 % Megalocyten,

3. bei völliger Remission:
in 5 Fällen: 14, 14, 9, 3, 0 % Megalocyten.

Es ist zu beachten, dass die Verteilung der übergrossen, normalen und kleinen Blutkörperchen in demselben Trockenpräparat oft eine derartige ist, dass ganze Gesichtsfelder nur die eine Art von ihnen aufweisen, während an anderen Stellen wieder nur die anderen Formen angetroffen werden; bei flüchtiger Untersuchung können infolge dessen erhebliche Irrtümer über den Zustand des Blutes erweckt werden, und nur an Trockenpräparaten von tadelloser technischer Beschaffenheit dürfen diese Bestimmungen geschehen.

Laache hat nun durch parallele Untersuchungen in seinen Fällen verfolgt, dass die Erhöhung des Blutkörperchenwertes in der That genau dem Auftreten der vergrösserten Blutscheiben entspricht. So lange die Färbekraft des Blutes im Verhältnis zur Körperchenzahl erhöht war, zeigten sich die grossen Scheiben zahlreich, und sie wurden in einigen Fällen, wo die Färbekraft der Norm sich näherte, spärlich oder fehlten ganz. Laache erklärte sich das Auftreten der grossen Formen als eine Art Compensation des Organismus, welcher dem drohenden Mangel an Sauerstoffträgern durch die haemoglobinreichen Zellen abzuhelfen suche; aber er selbst giebt zu, diese Deutung nicht als befriedigend anerkennen zu können. Ein helles Licht werfen auf diese Verhältnisse die Arbeiten von Ehrlich, welcher das Auftreten der Megalocyten im Blute bei progressiver perniciöser Anaemie erklärte durch die megaloblastische Degeneration des Knochenmarkes.

Indem ich bezüglich der theoretischen Fragen über die Megaloblasten, die Notwendigkeit und die Möglichkeit ihrer Trennung von den Normoblasten u. s. w., auf die im Teil I, S. 36—44, gemachten Ausführungen verweise, füge ich nur noch einige Thatsachen bezüglich des Auftretens der Megaloblasten im strömenden Blute hier an. (Über die prognostische und diagnostische Bedeutung dieser Zellen s. die betreffenden Abschnitte.)

Was die Menge der Megaloblasten im Blute der progressiven perniciösen Anaemie anbetrifft, so ist dieselbe fast immer eine sehr geringe und, wie mehrfach betont, sollte die Abwesenheit von Megaloblasten nicht eher für die Diagnose massgebend werden, als bis, womöglich mit Hülfe eines verschiebbaren Objecttisches, ein oder mehrere Präparate ganz durchsucht sind. Genauere Zahlen lassen sich deshalb bei so seltenem Vorkommen nicht geben; man muss sich damit begnügen, etwa Angaben zu machen, wie: im ganzen Präparat 6, 8 u. s. w. Me-

galoblasten. Nur in äusserst seltenen Fällen, und zwar als ein höchst ominöses Zeichen, am ehesten kurz ante mortem, treten Megaloblasten so reichlich im Blute auf, dass fast jedes Gesichtsfeld ein oder mehrere Exemplare aufweisen.

Bei der allgemein so geringen Anzahl von Megaloblasten kann es nicht Wunder nehmen, dass z. B. in zwei zu gleicher Zeit angefertigten Präparaten in dem einen einige Exemplare gefunden werden, in dem anderen nicht; und auch dieses Beispiel zeigt, dass der negative Befund mit viel mehr Vorsicht zur Beurteilung eines Falles verwendet werden muss als der positive. Ferner kommen zweifellos Schwankungen bezüglich des Gehaltes an Megaloblasten von Tag zu Tag vor, ohne dass in dem sonstigen Verhalten der Krankheit irgend welche entsprechenden Erscheinungen zu erkennen sind.

Man darf nie ausser Acht lassen, dass das Vorhandensein zahlloser Megaloblasten im Knochenmark durchaus noch nicht ihr Auftreten im strömenden Blute bedingt, so wenig wie unter physiologischen Verhältnissen die Normoblasten aus ihren Bildungsstätten in den Kreislauf übertreten; welcher Art die Reize sind, die die Megaloblasten in den Blutstrom zu führen vermögen, wissen wir nicht.

Wenn aber auch, wie erwähnt, der Parallelismus des Auftretens der Megaloblasten im Blute und des sonstigen Krankheitsverlaufes kein absoluter ist, so besteht er doch in weitem Masse, wie das am besten die häufige Erfahrung lehrt, dass diese Zellen gerade in den letzten Tagen ante mortem massenhaft ins Blut einwandern, ferner, dass sie in den Stadien der Remission oft monatelang nicht gefunden werden, um mit eintretender Verschlimmerung wieder zu erscheinen.

Zuweilen sieht man neben den Megaloblasten auch Normoblasten, und zwar besonders in den relativ leichten Fällen. Auffallend erscheint mir, dass Schauman in allen seinen Fällen von Bothriocephalus-Anaemie beide Arten von Erythroblasten stets nebeneinander gefunden hat. Ich selbst muss nach meinen Erfahrungen, die allerdings keine Bothriocephalus-Anaemie betreffen, das gleichzeitige Vorkommen geradezu als eine Seltenheit bezeichnen. Dass mit dem Auftreten der Normoblasten irgend eine Änderung im gesamten Krankheitsbilde sich einleitet, ähnlich wie bei der acuten posthaemorrhagischen Anaemie, habe ich nicht finden können. Eine schlagende Beobachtung in dieser Richtung hat aber Askanazy gemacht. In einem Falle von Bothriocephalus-Anaemie zeigte das Blut einen überaus grossen Reichtum an Megaloblasten (40 bis 50 auf jedem Deckglase), daneben nur sehr vereinzelte Normoblasten. Nach der Abtreibung des Bandwurmes bildete sich in kurzer Frist ein ganz entgegengesetztes Verhalten heraus: starke Abnahme der Megaloblasten und nach einer Woche eine deutliche Zunahme der Normoblasten.

Allmählich innerhalb von drei Wochen wird auch aus diesem Befund ein völlig normaler. Hier begleitet das zahlreiche Erscheinen von Normoblasten die auch im ganzen übrigen Verhalten des Kranken ausgesprochene Besserung; die Blutkörperchenzahl, die vor der Abtreibung 1,200.000 betrug, steigt in zwei Wochen auf 2,140.000, in vier Wochen auf 4,250.000. In diesem Falle ist die Zunahme der Körperchenzahl also ganz so wie bei der acuten posthaemorrhagischen Anaemie vom Erscheinen der Normoblasten eingeleitet und zweifellos eine Folge derselben. — Noch schärfer ist ein von Dorn beschriebener Fall kryptogenetischer progressiver perniciöser Anaemie geprägt, in welchem bei einem höchst anaemischen Blutbefund das Blut plötzlich von Normoblasten geradezu überschwemmt wurde, welche nach wenigen Tagen wieder verschwanden; innerhalb von zwei Wochen darnach stieg die Menge der roten Blutkörperchen auf das Dreifache. Das ist ein Verlauf, welcher den von v. Noorden für das gleiche Verhalten in der acuten posthaemorrhagischen Anaemie eingeführten Namen „Blutkrise“ vollauf verdient.

Zuerst von Luzet, seither wohl von jedem Autor, der Gelegenheit hatte, Blut von perniciöser Anaemie im gefärbten Trockenpräparat zu untersuchen, sind Kernteilungsfiguren jeden Stadiums gefunden worden, und zwar besonders in sehr schweren Fällen. Jedoch sah Schauman auch in einem später zur Genesung gelangten Falle karyokinetische Figuren.

Im Anschlusse an die Erythroblasten sind noch eigenartige Veränderungen der roten Blutkörperchen zu erwähnen: das Auftreten klümpchen- oder körnchen- oder punktförmiger Einlagerungen im Protoplasma der roten Blutkörperchen, welche, im frischen Blute nicht erkennbar, durch Methylenblaufärbung sichtbar gemacht werden. In den mit Chenzinsky'scher Lösung gefärbten Präparaten z. B. sieht man diese Einlagerungen zuweilen so fein und so dicht nebeneinander stehen, dass die ganze Zelle dadurch homogen blau gefärbt erscheint und die Structur nur bei besonderer Aufmerksamkeit erkannt wird; in anderen Fällen sind sie gröber; auch kann ein Teil der Einlagerungen sehr fein, der andere gross und grob sein; sie können regelmässig durch die ganze Zelle verteilt sein oder auch nur auf einen Teil derselben sich beschränken (vgl. Taf. II, Fig. 5).

Zuerst sind, so weit ich die Litteratur daraufhin durchmustert habe, derartige Zellen in einer unter v. Noorden's Leitung angefertigten Dissertation erwähnt; im Jahre 1893 beschrieb Askanazy in einem Falle von Anaemie genau solche Elemente und gab ihnen die Deutung als Producte einer Karyorhexis. Auch Schauman in seiner 1894 erschienenen Monographie thut dieser Zellen Erwähnung. Ich konnte 1896 über mehr als 20 Fälle von progressiver perniciöser Anaemie berichten, in welchen diese Elemente ausnahmslos nachweisbar waren. Seitdem sind sie vielfach erwähnt, auch abgebildet worden (Klein, Zenoni, Lenoble). Vor kurzem

hat A. Plehn Gebilde, welche morphologisch den in Rede stehenden ausserordentlich gleichen, bei zahlreichen Individuen nachgewiesen, die Malaria acquiriert hatten oder auch nur in Malariagegenden sich aufhielten. In jüngster Zeit hat ferner E. Grawitz die Plehn'schen Befunde an mehreren Fällen bestätigt und dieselben körnigen Gebilde auch ausser bei der progressiven perniciösen Anaemie bei Carcinose, Eiterungen, Leukaemie gefunden. Schliesslich ist zu erwähnen, dass Pappenheim, C. S. Engel ganz ähnliche Einlagerungen in embryonalen roten Blutkörperchen beschrieben haben.

Man findet diese Zellen in schweren Stadien der progressiven perniciösen Anaemie, nachdem man erst einmal auf sie aufmerksam geworden ist, ziemlich leicht; manchmal in mehreren Gesichtsfeldern nur ein Exemplar, häufig aber auch acht bis zehn Exemplare in jedem Gesichtsfelde. Ihre Häufigkeit steht zweifellos in einem gewissen Verhältnisse zu der Schwere der Erkrankung; wenn das schwere Stadium der progressiven perniciösen Anaemie in das der Remission übergeht, werden sie immer seltener, um ganz allmählich völlig aus dem Blute zu verschwinden.

Die Deutung dieser Gebilde ist keineswegs als sicher begründet zu bezeichnen. Erwähnen will ich nur, dass Plehn in ihnen, die er „karyochromatophile Körnchen“ nennt, Keime des Malariaerregers sehen will. — Die Körnchenbildung als einen Ausdruck der polychromatophilen Degeneration anzusprechen, erscheint nicht angängig, weil sie zwar oft in derartig entarteten Zellen liegen, aber nicht minder häufig in solchen von ganz normal färbbarem Protoplasma vorkommen. — Für die Auffassung, in ihnen Producte des Kernzerfalles innerhalb der Blutscheibe zu sehen, spricht ihr Vorkommen in embryonalen Zellen; auch die Serie von Bildern, welche ich aus einem einzigen Präparate von progressiver perniciöser Anaemie gewann (Taf. II, Fig. 5), scheint mir eine starke Stütze für diese Auffassung zu sein; dagegen stehen die Bilder *a'* und *a''*, in welchen eine Zelle eine mitotische Figur enthält und dabei in ihrem Protoplasma ganz von den Pünktchen erfüllt ist, der Auffassung der Karyorhexis geradezu entgegen; man müsste denn die nicht sehr wahrscheinliche Deutung annehmen, dass von vorneherein zwei Kerne in der Zelle enthalten gewesen sind, von denen der eine in Zerfall begriffen ist, der andere zur Teilung sich vorbereitet.

Es wäre wünschenswert, wenn weitere Beobachtungen über diese für die Lehre von den Anaemieen zweifellos bedeutungsvollen Körperchen die bisherigen Erfahrungen ergänzten und Klarheit schüfen. Um bei ihrer noch unaufgeklärten Bedeutung in der Benennung nichts vorweg zu nehmen, bezeichne ich sie einfach als „punktierte Erythrocyten“.

Die weiteren Veränderungen, welche wir an den roten Blutkörperchen bei progressiver perniciöser Anaemie beobachten, sind nicht dieser Krank-

heit eigentümlich, sondern bei jeder schweren Anaemie mehr oder weniger deutlich ausgesprochen. Hierher gehört das Auftreten der kleinen und kleinsten Blutscheiben, sowie die mannigfachen Gestaltveränderungen — Erscheinungen, welche jede für sich eine Zeitlang als Kennzeichen der progressiven perniciösen Anaemie gegolten haben. Es ist sogar hervorzuheben, dass in manchen Fällen das Blut der progressiven perniciösen Anaemie trotz stark ausgeprägter Makrocytenbildung nur sehr wenig Neigung zu Gestaltveränderung zeigt; ebenso kommt es vor, dass die Mikrocytenbildung völlig ausbleibt. In weitaus den meisten Fällen aber sind die Poikilocytose und der Gehalt an Mikrocyten äusserst hochgradig; auch die amoeboiden Bewegungen der Poikilocyten („Pseudoparasiten", Hayem) im frischen Blute sind zwar nicht regelmässig erkennbar, unterscheiden sich aber, wenn sie vorkommen, in nichts von den bei anderen schweren Anaemieen gefundenen.

Die anaemische oder polychromatophile Degeneration betrifft immer einen grossen Teil unter sämtlichen Erythrocyten und erreicht bei der progressiven perniciösen Anaemie die höchsten Grade; man findet bei Färbung mit Eosin-Methylenblau gar nicht selten Zellen von ausgesprochen blauer Farbe, die nur noch durch ihre ganze Gestaltung und das Fehlen des Kernes als Erythrocyten zu erkennen sind. — Nachdem C. S. Engel durch seine Untersuchungen des embryonalen Blutes den Nachweis erbracht hat, dass die Polychromasie der Erythroblasten nicht immer als ein Degenerationszeichen anzusehen ist, sondern eine physiologische Eigentümlichkeit einer bestimmten frühen Entwicklungsstufe ist, hat der zwischen Ehrlich und Gabritschewsky lange geführte Streit eine Wendung zu Gunsten des letzteren genommen. Ehrlich selbst erkannte in der Discussion zu Engel's Vortrag die Existenz einer physiologischen Polychromasie im Embryonalblute an, allerdings ohne ihre Deutung als ein Degenerationszeichen im Blute des Erwachsenen damit aufzugeben (vgl. Teil I, S. 33).

Schliesslich ist noch die Erscheinung der Aufhebung der Geldrollenbildung, auf welche einige Autoren besonderen Wert legen, zu erwähnen. Sie ist um so deutlicher ausgesprochen, je geringer die Anzahl der roten Blutkörperchen ist.

Die weissen Blutkörperchen haben in den der progressiven perniciösen Anaemie gewidmeten haematologischen Untersuchungen der letzten Jahre eine etwas stiefmütterliche Behandlung erfahren, und in der Litteratur sind keine unseren heutigen Anforderungen entsprechenden speciellen Beobachtungen niedergelegt. Allgemein ist aber anerkannt, dass ihre absolute Zahl in den meisten Fällen reduciert ist, und dass etwa

vorkommende Hyperleukocytosen auf Rechnung irgend einer Complication zu setzen sind oder einen besonderen Abschnitt im Krankheitsverlauf einleiten.

Die absolute Zahl der Leukocyten im Cubikmillimeter ist gegen die Norm (7000—10.000) immer herabgesetzt; die niedrigsten Werte notiert Hayem: 1500—2000 im Cubikmillimeter. Ich selbst habe diese absoluten Zählungen indirect vorgenommen durch Berechnung aus der Zahl der roten Blutkörperchen und dem Zahlenverhältnis der weissen zu den roten, ferner ihr Verhältnis zu den roten Blutkörperchen und die Proportionen der einzelnen Formen von Leukocyten vielfach bestimmt. Ich bemerke, dass diese Zählungen gerade bei der progressiven perniciösen Anaemie viele Mühe und Zeitverlust verursachen, weil man oft mehrere Trockenpräparate mit Hülfe des verschiebbaren Objecttisches völlig durchsuchen muss, ehe man überhaupt eine verwertbare Anzahl von Leukocyten zu Gesicht bekommt. Ich führe hier nur Zahlen an von Fällen kryptogenetischer progressiver perniciöser Anaemie, ohne alle Complicationen, auf der Höhe der Krankheit und mit Beginn der Remissionen.

1. Fall Sch. *a)* 25. October 1894. — Allgemeiner Status mittelschwer. — Blutbefund: Megalocyten 66 %; auf ein Deckglaspräparat kommen 8 Megaloblasten. Poikilocytose mittleren Grades. Sehr viele punktierte Erythrocyten; starke Polychromasie. Zahl der roten Blutkörperchen 1,340.000.

Bestimmung der Leukocyten: Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen $\left(\frac{W}{R}\right) = 1 : 1275$.

Bei Zählung von 200 Leukocyten ergiebt sich:

Lymphocyten	50·0 %
Polynucleäre neutrophile	42·5 %
Grosse mononucleäre	0·5 %
Myelocyten	0·5 %
Eosinophile	6·0 %
Mastzellen	0·0 %

b) 12. November 1894. — Allgemeiner Status sehr gebessert. — Blutbefund: 33 % Megalocyten; keine Erythroblasten. Punktierte Erythrocyten spärlich, im ganzen Präparat ungefähr 10. Mässige Polychromasie. Geringe Poikilocytose. Zahl der roten Blutkörperchen 4,115.000.

$\frac{W}{R} = 1 : 218$. Bei Zählung von 400 Leukocyten finden sich:

Lymphocyten	12·0 %
Polynucleäre neutrophile	78·2 %
Eosinophile	9·5 %
Grosse mononucleäre, Myelocyten, Mastzellen	0·0 %

2. Fall M—r. *a)* 15. October 1894. Schwerer Allgemeinzustand. — Blutbefund: Megalocyten 71 %, 8 Megaloblasten im ganzen Präparat. Stärkste Poi-

kilocytose; viel anaemische Degeneration; etwa in jedem zweiten Gesichtsfeld ein punktierter Erythrocyt. — Zahl der roten Blutkörperchen: 549.000.

$\frac{W}{R} = 1 : 1670$. Unter 200 Leukocyten sind:

Lymphocyten	62·0 %
Polynucleäre neutrophile	35·0 %
Grosse mononucleäre	2·5 %
Eosinophile	0·5 %
Myelocyten, Mastzellen	0·0 %

b) 31. October 1894. Klinisch sehr gebessert. — Blutbefund: Makrocyten 39 %; im Präparat mehrere Normoblasten, keine Megaloblasten. Punktierte Erythrocyten mässig reichlich. Poikilocytose und Polychromasie gering.

Zahl der roten Blutkörperchen: 1,525.000; $\frac{W}{R} = 1 : 625$.

Unter 300 Leukocyten sind:

Lymphocyten	31·5 %
Polynucleäre neutrophile	56·0 %
Eosinophile	11·0 %
Myelocyten	0·5 %
Grosse mononucleäre	0·5 %
Mastzellen	0·0 %

3. Fall S—r. *a)* 26. November 1897. Allgemeinzustand mittelschwer. — Blutbefund: Makrocyten 71 %; 12 Megaloblasten im Präparat. Starke Ausbildung der Poikilocytose, Polychromasie. Sehr viel (6—8 im Gesichtsfeld) punktierte Erythrocyten.

(Die Zählung der roten Blutkörperchen ist in diesem Falle aus äusseren Gründen unterblieben.)

$\frac{W}{R} = 1 : 1120$. Unter 308 Leukocyten sind:

Lymphocyten	44·5 %
Polynucleäre neutrophile	49·5 %
Eosinophile	5·0 %
Grosse mononucleäre	1·3 %
Myelocyten	2 Exemplare
Mastzellen	1 Exemplar

b) 9. December 1897. Merkliche Besserung im Allgemeinbefinden. — Blutbefund: Megalocyten 33 %; keine Erythroblasten. Polychromasie, Punktierung, Poikilocytose gering.

$\frac{W}{R} = 1 : 800$. Unter 200 Leukocyten sind:

Lymphocyten	31·5 %
Polynucleäre neutrophile	64·0 %
Eosinophile	6·5 %
Grosse mononucleäre	2·5 %
Myelocyten	0·5 %
Mastzellen	0·0 %

c) 6. März 1898. Objectiv und subjectiv ist der Allgemeinzustand vorzüglich; Patient macht den Eindruck eines Gesunden. — Blutbefund: Rote Blutkörperchen von gleicher, normaler Grösse, nur geringe Gestaltveränderungen. Keine

Erythroblasten. Im Präparat mehrere (3, beziehungsweise 5) punktierte Erythrocyten. Geringe Polychromasie.

$\frac{W}{R} = 1:650$. Unter 255 Leukocyten sind:

Lymphocyten	29·0%
Polynucleäre neutrophile	64·2%
Eosinophile	5·9%
Grosse mononucleäre	0·8%
Myelocyten	0·0%
Mastzellen (2 Exemplare)	0·8%

Dieses Material, welches ich nur als Beispiel für viele gleichsinnige Beobachtungen anführe, erlaubt uns, folgende Schlüsse für das Verhalten der weissen Blutkörperchen bei der progressiven perniciösen Anaemie zu ziehen:

1. Die Lymphzellen zeigen eine ausgesprochene und regelmässige relative Vermehrung, welche in einem Falle sogar 62% erreicht. Die Vermehrung der Lymphzellen ist sicherlich keine absolute, sondern ihr hoher Procentsatz wird nur dadurch hervorgerufen, dass sie in annähernd normaler Zahl produciert werden, während die Zellen der Knochenmarkgruppe eine starke absolute Verminderung zeigen.

2. Der Gehalt an eosinophilen Zellen ist durch die angeführten Beispiele nicht genügend geklärt, ihr Procentsatz ist in mehreren Fällen ein normaler, wo der der übrigen Knochenmarkzellen stark hinter der Norm zurückbleibt. Man muss aber bedenken, wie sehr bei so niedrigen Normalwerten (4%) der Zufall stärkere Ausschläge in den Zahlen hervorruft.

3. Ganz eclatant ist die bedeutende Herabsetzung der polynucleären neutrophilen Leukocyten, welche auf eine sehr erhebliche absolute Verminderung und das schwere Darniederliegen der Knochenmarkfunction hinweist.

In einigen Fällen (v. Noorden, Dorn) trat eine äusserst starke Hyperleukocytose auf, welche im Verein mit den gleichzeitig erscheinenden Normoblasten beim ersten Anblick eine Leukaemie vortäuschte; dieser Vorgang leitete, wie schon oben in anderem Zusammenhang erwähnt, eine äusserst schnelle Besserung ein. In anderen Fällen dagegen ist das Auftreten zahlreicher Leukocyten ein prognostisch sehr schlimmes Zeichen. Entweder zeigt es das Bestehen einer Complication, z. B. einer Pneumonie oder eines eiterigen Processes an, oder es ist überhaupt der Vorbote des nahen Exitus. So zeigte sich eine beträchtliche Hyperleukocytose in zwei Fällen Litten's nur wenige Stunden vor dem Tode, und Gottlieb sah einen Fall echter progressiver perniciöser Anaemie, bei welchem anfangs keine Vermehrung der weissen Zellen nachgewiesen werden konnte, dagegen kurz vor dem Tode eine Zunahme derselben auf

30.000 im Cubikmillimeter eintrat, so dass das Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen 1 : 18 betrug.

Morphologische Veränderungen der Leukocyten bei der progressiven perniciösen Anaemie habe ich in keinem meiner Fälle finden können; nur die im Teil I, S. 46, abgebildete Auffaserung der Lymphocyten sah ich einmal sehr ausgesprochen. Gumprecht beschreibt auf Grund seiner Beobachtungen mehrerer Fälle Degenerationen an den Lymphocyten, welche in einer Abblassung, Vergrösserung und Vacuolisierung ihres Kernes, sowie in einem Zerfall ihres Protoplasmas bestehen. Hayem beobachtete bei allen Anaemieen schwersten Grades eine ausserordentliche Zunahme der neutrophilen Granulationen in der Peripherie der polynucleären Leukocyten, und zwar fand er etwa die Hälfte derselben derart verändert. Derselbe Forscher spricht auch die Vermutung aus, dass das Protoplasma dieser Zellen bei schwerer Anaemie sich mit Haemoglobin imbibiere.

Die weiteren physikalischen und chemischen Untersuchungsmethoden haben bisher keine Eigenschaft des Blutes der progressiven perniciösen Anaemie aufgedeckt, welche sie von anderen anaemischen Zuständen gleichen Grades unterscheidet, so dass im wesentlichen auf das im vorigen Capitel hierüber Mitgeteilte verwiesen werden kann.

Das **specifische Gewicht** des Gesamtblutes ist nach Lyonnet's Zusammenstellung bei der progressiven perniciösen Anaemie stets sehr niedrig gefunden worden; als niedrigste Zahl erwähnt er einen von Copemann beobachteten Fall mit 1027 specifisches Gewicht; in den Fällen, deren Verlauf Lyonnet während eines längeren Zeitraumes auch durch Bestimmungen der Blutdichte controliert hatte, ging dieser Wert dem allgemeinen Zustande parallel.

Die Bestimmung der **Trockensubstanz** des Blutes haben v. Jaksch und Grawitz in einigen Fällen vorgenommen und als niedrigste Werte 10·82 %, beziehungsweise 9·07 % constatiert. Dem entsprechen die Bestimmungen des **Eiweissgehaltes**, welchen v. Jaksch in einem seiner Fälle bis auf 9·94 (normal 22·62) gesunken fand. Während aber bei den einfachen Anaemieen dieser Herabsetzung des Eiweissgehaltes des Gesamtblutes auch eine deutliche Verarmung der roten Blutkörperchen an Eiweiss entspricht, constatierte v. Jaksch bei der perniciösen Anaemie eine Erhöhung des Eiweissgehaltes der roten Blutkörperchensubstanz („Hyperalbuminaemia rubra"). Wenn dieser Autor nach seiner Methode in 100 *gr* nasser roter Blutkörperchen als Normalwert 5·52 N = 34·5 Eiweiss constatierte, so betrugen die Zahlen in einem Fall von progressiver perniciöser Anaemie: N = 6·48, E = 40·5. Demnach ist die Erniedrigung des Eiweiss- und Stickstoffgehaltes des Gesamt-

blutes lediglich auf die Oligocythaemie zurückzuführen, während die vorhandenen Erythrocyten eiweissreicher sind als normale; ein Befund, welcher mit der Makrocytenbildung und der Hayem'schen Werterhöhung der Blutscheiben bei der progressiven perniciösen Anaemie übereinstimmt.

Die speciell dem **Serum** gewidmeten Untersuchungen von Hammerschlag, Grawitz, Dieballa haben gezeigt, dass selbst in sehr schweren Fällen von progressiver perniciöser Anaemie das Blutserum entweder gar nicht oder nur in sehr geringem Masse an Eiweissgehalt verliert; in einem schweren Falle (rote Blutkörperchen 536.000, Haemoglobin 20 $^0/_0$, specifisches Gewicht 1028·5) fand z. B. Dieballa den Eiweissgehalt des Serums 9·49 (normal 10—10·5 $^0/_0$), während der Eiweissgehalt des Gesamtblutes nur die Hälfte der Norm betrug. Grawitz sah in ähnlichen Fällen die Trockensubstanz des Gesamtblutes um die Hälfte, die des Serums nur um $^1/_5$ reduciert.

Der principiellen Wichtigkeit wegen wäre noch ausdrücklich hervorzuheben, dass das Serum bei vorsichtigem Manipulieren nach der Blutentnahme ungefärbt bleibt, und dass der Übergang von Haemoglobin in das Serum bei der progressiven perniciösen Anaemie von mancher Seite zwar behauptet, bisher aber nicht erwiesen ist. Positive Untersuchungen über die Resistenz der roten Blutkörperchen bei der progressiven perniciösen Anaemie liegen meines Wissens zwar nicht vor, aber a priori kann man annehmen, dass sie herabgesetzt ist, so dass in vitro die Blutkörperchen leicht der Zerstörung anheimfallen und schon bei etwas unvorsichtiger Handhabung Farbstoff in das Serum übertreten lassen.

Auf eine sehr interessante Eigenschaft des Serums der progressiven perniciösen Anaemie hat in neuerer Zeit Maragliano aufmerksam gemacht. Er fand, dass das Serum in gewissen pathologischen Zuständen, darunter der progressiven perniciösen Anaemie in allen Graden, gesunde Blutkörperchen von Individuen derselben Rasse in vitro auflöst und das Haemoglobin zerstört, während das Serum von Gesunden die Zellen im Gegenteile conserviert. Solches pathologisches Serum erwies sich nach Maragliano's Untersuchungen als minder salzhaltig, und durch intravenöse Einspritzungen von Kochsalz konnte die globulicide Kraft des Serums noch intra corpus aufgehoben werden. Das klinische Studium dieser höchst merkwürdigen Vorgänge ist durch die Schwierigkeit der Beschaffung ausreichenden Materiales gerade bei der progressiven perniciösen Anaemie sehr gehemmt; aber vielleicht können sie, durch weitere Beobachtungen hinreichend bestätigt, zur Aufhellung der Pathogenese und des Wesens der Anaemieen beitragen. Dass ihnen eine ausserordentliche biologische Bedeutung zukommt, beweisen auch die neueren Arbeiten von

Ehrlich über „Haemolysine“ und ähnliche Körper, welche eine ganz neue Art der Serumanalyse anzubahnen scheinen.

Hayem und seine Schüler geben an, dass die **Gerinnungsfähigkeit** des Blutes bei der progressiven perniciösen Anaemie normal ist; mir ist es dagegen in den meisten Fällen aufgefallen — auch Grawitz hebt dieselbe Beobachtung hervor — dass gerade bei derartigen Kranken, wenn nicht von vornherein durch die zu geringe Blutmenge der hervorquellende Blutstropfen sehr klein ist, die kleine Fingerstichwunde sehr lange nachblutet.

Einen ganz besonderen Wert für die Diagnose und für die Auffassung von dem Wesen der Krankheit legen Hayem und Lenoble auf das von ersterem gefundene Phänomen, dass bei verschiedenen pathologischen Zuständen das durch Aderlass gewonnene Blut sich nicht in Serum und Blutkuchen scheidet. In dem von Lenoble ausführlich berichteten Falle trat die Serumbildung selbst nach 72 Stunden nicht im geringsten Masse ein. Die beiden Autoren sehen in dieser Erscheinung ein Merkmal, welchem sie höheren diagnostischen Wert beimessen als selbst allen morphologischen Unterschieden.

In denselben Zuständen, in welchen nach Hayem das von anderen Autoren bisher noch nicht geprüfte Symptom sich zeigte, also auch bei der progressiven perniciösen Anaemie, findet man regelmässig eine oft sehr erhebliche Verminderung der Blutplättchen. Van Emden fand 64.000 und 32.000 *cm*³, also nur den zwanzigsten Teil des normalen und noch weniger.

2. Die klinischen Veränderungen des Allgemeinzustandes und der einzelnen Organsysteme.

Von den **subjectiven Beschwerden** des Patienten ist die allgemeine Schwäche für ihn am meisten quälend. Das Versagen der Muskelkraft zwingt den Kranken, wenn das Leiden erst einen mittleren Grad erreicht hat, zu einer äussersten Schonung seiner Kräfte und zu absoluter, auf den grössten Teil des Tages ausgedehnter Ruhe.

Gerade durch Muskelanstrengungen werden gewisse Beschwerden hervorgerufen oder sehr verstärkt: Schwindelgefühl, Herzklopfen, Atemnot, Herzdruck. Schmerzempfindungen treten im Bereich der Verdauungsorgane spontan oder nach der Nahrungsaufnahme auf; ferner ist oft, ähnlich wie bei Chlorotischen, eine dumpfe Empfindlichkeit der Knochen, besonders der Tibien und des Sternum vorhanden; das Beklopfen dieser Knochen mit dem Percussionshammer ruft lebhafte Schmerzempfindlichkeit hervor.

Der Befolgung des Gebotes der Ruhe steht in vielen Fällen eine oft wochenlang andauernde, hochgradige Schlaflosigkeit entgegen, welche nur zum Teil durch andere Beschwerden, z. B. von Seiten des Herzens, mitbedingt ist. Ihre Bekämpfung ist äusserst schwierig, und lässt es zuweilen, trotzdem die Anwendung von Narcoticis bei allen Kranken dieser Art nur mit grösster Vorsicht geschehen soll, als unabweislich erscheinen, den Schlaf durch Morphium zu erzwingen.

Die Blässe der **Haut** und der sichtbaren Schleimhäute ist in allen Fällen der Krankheit, auch in frühen Stadien, hohen Grades und von einem ganz eigentümlichen Timbre, den man mit den üblichen Bezeichnungen „wachsartig, leichenhaft" nur unvollkommen kennzeichnet. Aber das Charakteristische ist schwer in Worte zu fassen, weil es für die feinen Nuancen, durch welche das fahle Gelb der Biermer'schen Krankheit von dem schwerer Chlorosen oder fortgeschrittener Kachexieen sich unterscheidet, der Sprache an Ausdruck mangelt. Dass aber solche zwar undefinierbare, aber doch deutlich ausgeprägte Unterschiede bestehen, geht aus der Thatsache hervor, dass wohl jeder, der einige Male typische Fälle von progressiver perniciöser Anaemie gesehen hat, zuweilen schon beim ersten flüchtigen Anblick die Diagnose wieder stellt, welche nach eingehenderen Untersuchungen als richtig sich erweist. Neben der Intensität und dem eigentümlichen Charakter der Blässe trägt hierzu wohl am meisten eine Gedunsenheit des Gesichtes, besonders der unteren Lidregionen, sowie ein unsäglich matter Ausdruck der Mienen bei.

An den Conjunctiven, den Lippen ist in ausgesprochenen Fällen oft jede Spur von Rötung verschwunden. Selten wird ein, wenn auch nicht hochgradiger, so doch deutlicher Icterus der Haut und Bindehäute beobachtet (Quincke).

Die Haut pflegt im allgemeinen trocken zu sein; jedoch kommt es sehr leicht durch geringe Einflüsse, Gemütserregungen, leichte körperliche Anstrengungen u. s. w. zu lebhaften Schweissausbrüchen.

Ein wohl niemals fehlendes Symptom sind Ödeme, mit besonderer Vorliebe in der Haut der Unterschenkel, der unteren Augenlider, aber auch an beliebigen anderen Körperstellen auftretend. Die Anschwellungen erreichen zwar nicht sehr hohe Grade, aber sie sind von grosser Hartnäckigkeit, so dass sie schon als eines der frühesten Zeichen der Erkrankung sich bemerkbar machen und noch bei Kranken, die im übrigen in voller Remission sich befinden, leicht immer von neuem auftreten. Der verhältnismässig geringe Grad der Ödeme und ihre Unabhängigkeit von der Körperhaltung lassen es als wahrscheinlich erscheinen, dass sie keine Stauungsödeme sind, sondern den auch bei den anderen Anaemieen beobachteten entsprechen, welche wir nach Cohnheim durch Veränderungen der Gefässwände erklären.

Kleinere, etwa stecknadelkopfgrosse Haemorrhagieen in der Haut und der Schleimhaut des Mundes gehören zu den häufigsten Erscheinungen der progressiven perniciösen Anaemie; zur Bildung grösserer Extravasate kommt es nach den Daten der Litteratur sehr selten.

Für die Diagnose mancher Fälle ist es von Wichtigkeit, dass Laache mehrmals eine schmutziggelbe Pigmentierung der Haut, die an Morbus Addisonii erinnerte, beobachtet hat; die Nebennieren wurden in diesen Fällen normal gefunden. Auch Immermann berichtet über zwei Fälle von progressiver perniciöser Anaemie, bei denen sich eine ausgesprochene Bronzehaut ausbildete; bei dem einen, welcher zur Section kam, fanden sich die Nebennieren ebenfalls völlig intact.

Eine eigentümliche, offenbar nur sehr seltene Erscheinung berichtet Eichhorst. Er beobachtete mehrere Fälle, in welchen die Kranken „schon in beträchtlichem Umkreis einen sehr aufdringlichen, fäculenten, aashaften, cadaverösen Geruch verbreiteten“, der ganz bestimmt nicht als Foetor ex ore, welcher von einigen anderen Autoren erwähnt ist, aufzufassen war. Diese Erscheinungen fanden sich gewöhnlich bei comatösen Kranken zwei bis drei Tage vor dem Tode. An der Leiche fiel der Geruch nicht mehr auf.

Der **Ernährungszustand** der Kranken bleibt auch bei vielmonatlicher Dauer ein guter, und selbst in den Fällen, in welchen die Krankheit ohne jede Complication den Tod herbeigeführt hatte, findet man das Fettpolster noch reichlich ausgebildet. Nur wenn hartnäckiges Erbrechen oder Durchfälle längere Zeit andauern, kommt es zu erheblichem Gewichtsverluste. Wenn in vielen Fällen der Ernährungszustand ein leidlich guter bleibt, obgleich die Nahrungsaufnahme äusserst gering ist, so liegt das an dem geringen Stoffverbrauch der Kranken, welche in ihrer Mattigkeit jede überflüssige Bewegung scheuen.

Die Beobachtungen über den **Stoffwechsel** bei der progressiven perniciösen Anaemie decken sich im Grossen und Ganzen mit denjenigen, welche wir bei den anderen Formen der Anaemie gemacht haben, und welche darthun, dass zunächst die **Oxydationsprocesse** mit der gleichen Intensität wie beim Gesunden sich abspielen, nach Kraus, Thiele und Nehring u. a. sogar mit einer geringen Steigerung im Verhältnis zu den Normalzahlen. Auf welche Weise wohl der Organismus es ermöglicht, die normale Sauerstoffzufuhr trotz der starken absoluten Verminderung des Haemoglobins und der roten Blutkörperchen zu decken, ist ebenfalls an den früheren Stellen schon erörtert worden.

Bezüglich der **Eiweisszersetzung** bei der progressiven perniciösen Anaemie verdanken wir H. Müller, Ferrand, Eichhorst, Quincke und Laache einige Untersuchungen, welche allerdings nicht die Bestimmungen des gesamten Harnstickstoffes, sondern nur des Harnstoffes

betrafen. Die Resultate widersprechen einander. Ferrand und Müller constatierten eine erhebliche Herabsetzung der Harnstoffausscheidung, während die anderen Autoren Zahlen fanden, welche schon absolut genommen, hoch erscheinen, aber in Beziehung zu der äusserst herabgesetzten Ernährung als eine starke Steigerung gegen die Norm bezeichnet werden müssen; z. B. fand Quincke in einem Falle eine Ausscheidung von 44 *gr* Harnstoff in 24 Stunden. Übrigens schwankte dies Verhalten periodenweise, und Laache constatierte, dass gerade während des Stadiums einer Regeneration zu gleicher Zeit mit reichlicher Neubildung von Blutkörperchen die Harnstoffmenge sehr anstieg. — Auf Grund der N-Bestimmungen fand Bohland in zwei Fällen schwerer Ankylostoma-Anaemie sehr erhebliche Steigerungen des Eiweisszerfalles, die er nicht als eine Folge der eigentlichen Anaemie, sondern der Einwirkung eines specifischen Wurmgiftes ansieht.

Der **Harn** bietet in seiner Farbe, der Tagesmenge, dem specifischen Gewicht und der Reaction keine besonderen Eigentümlichkeiten; die Schwankungen dieser Eigenschaften liegen bei uncomplicierten Fällen innerhalb der normalen Breiten. Dagegen ist hervorzuheben, dass sehr oft, nach Schauman z. B. ausnahmslos, ausgesprochene Indicanreaction zu erzielen war, worauf schon in der ersten Publication H. Müller hingewiesen hat. Als ein Zeichen gesteigerter Darmfäulnis sind ausser dem Indican von Hunter in dem Urin Körper nachgewiesen worden, wie das sogenannte Putrescin und das Cadaverin (Tetra- und Pentamethylendiamin).

Als eine grosse Seltenheit ist die Beobachtung einer Haematurie (Laache) zu bezeichnen, welche als eine Teilerscheinung der allgemeinen haemorrhagischen Diathese aufzufassen ist; dagegen muss in diesem Zusammenhang mit Nachdruck betont werden, dass in Fällen, deren Zugehörigkeit zur progressiven perniciösen Anaemie nach jeder Richtung, auch durch sorgfältige Blutanalyse, gesichert ist, eine Haemoglobinurie bisher nicht gesehen wurde; die nach Bluttransfusionen auftretende Haemoglobinurie hat mit dem Krankheitsbilde selbst nichts zu thun.

Ein abnorm hoher Gehalt an Urobilin ist als ein regelmässiger Befund von mehreren Forschern (Hunter, Grawitz u. a.) nachgewiesen worden. Dass wir darin einen directen Hinweis auf einen gesteigerten Blutzerfall im Körper zu sehen haben, ist bereits a. a. O. auseinandergesetzt.

In einer grossen Zahl von Fällen findet man eine leichte Albuminurie, die manchmal in einer Probe desselben Tages zu constatieren ist, in einer anderen fehlt. Da in solchen Fällen, wenn sie nicht durch irgendwelche Complicationen getrübt sind, mikroskopisch keine Zeichen von Entzündung sich finden, ist die einfachste Erklärung für die Eiweiss-

ausscheidung in einer durch die Anaemie bedingten Veränderung der Nierenepithelien zu suchen. Laache, Birch-Hirschfeld u. a. berichten, in einigen Fällen längere Zeit hindurch Peptonurie, bezw. Albumosurie, ohne gleichzeitiges Auftreten von Albumen im Harn, beobachtet zu haben.

Ein Auftreten von Zucker im Harn der progressiven perniciösen Anaemie ist von keinem Autor mitgeteilt; in einer neueren Arbeit über alimentäre Glykosurie hat Niepraschk auch in einem Falle von progressiver perniciöser Anaemie den Einfluss der Darreichung von Traubenzucker durch subcutane Injectionen, sowie die Wirkung grosser Dosen von Rohrzucker per os studiert. Er fand, dass bei der ersteren Methode Glykosurie auftrat, indem von 80 *gr* injicierten Traubenzuckers etwa der vierte Teil wieder ausgeschieden wurde; nach dem Verzehren von 87·5 *gr* Rohrzucker trat jedoch keine Glykosurie ein.

Leucin fand Laache so gut wie constant im Harn der progressiven perniciösen Anaemie; Tyrosin wurde von ihm in drei Fällen, von v. Noorden sub finem vitae in zwei Fällen gefunden, während die in anderen Fällen auf diese Körper gerichteten Untersuchungen negativ ausfielen.

Harnsäure fand zuerst Quincke in einem Falle von progressiver perniciöser Anaemie sowohl im Verhältnis zum Harnstoff, als absolut vermehrt. Die erstere Zahl war 1 : 11·5 (normal 1 : 50), die zweite 1·7 *gr* (normal 0·5—1·0 *gr*). Diese Befunde sind von anderen Untersuchern in einzelnen Fällen bestätigt worden; aber sie sind durchaus nicht constant zu erheben, sondern in anderen Fällen finden sich wieder normale Werte.

Die Befunde von Acetonurie (v. Jaksch), Diaceturie (v. Noorden) seien hier erwähnt, wenn wir auch irgendwelche Schlüsse für die progressive perniciöse Anaemie vorläufig daran nicht knüpfen können.

Diazoreaction des Urins habe ich in Übereinstimmung mit Ehrlich und Schauman niemals gefunden.

Bezüglich des Gehaltes des Harnes an anorganischen Bestandteilen ist erwähnenswert, dass Damaskin bei progressiver perniciöser Anaemie die Fe-Menge gegen die Norm öfters erhöht fand, was vielleicht auf den erhöhten Zerfall von roten Blutkörperchen bezogen werden kann. Die Chloride werden in einer der Nahrungszufuhr entsprechenden Menge ausgeschieden; die Phosphate wurden enorm vermehrt gefunden (v. Noorden).

Über das Verhalten der **Körpertemperatur** lässt sich zu dem, was in den einleitenden Worten Biermer's gesagt ist, nichts Wesentliches hinzufügen. Das Fieber steht in keinem constanten Verhältnis zu der Schwere der Erkrankung, beziehungsweise der einzelnen Stadien:

Bei einer Patientin z. B., deren Temperaturcurve hier wiedergegeben ist, ging die nach der Aufnahme in das Krankenhaus Moabit sehr bald einsetzende Besserung mit einem ganz allmählichen Aufhören des Fiebers einher (cf. Temperaturcurve I, Fig. 2); andererseits können Patienten viele Wochen, ja Monate hindurch einen ziemlich schweren Zustand darbieten, und ihre Temperaturcurve ist nicht von der eines Gesunden zu unterscheiden; in weiteren Fällen kommt es zu ganz unregelmässigen Schwankungen der Körperwärme, und schliesslich kann dieses verschiedene Verhalten der Temperatur periodenweise einander ablösen, cf. Temperaturcurve II, Fig. 3 (Laache).

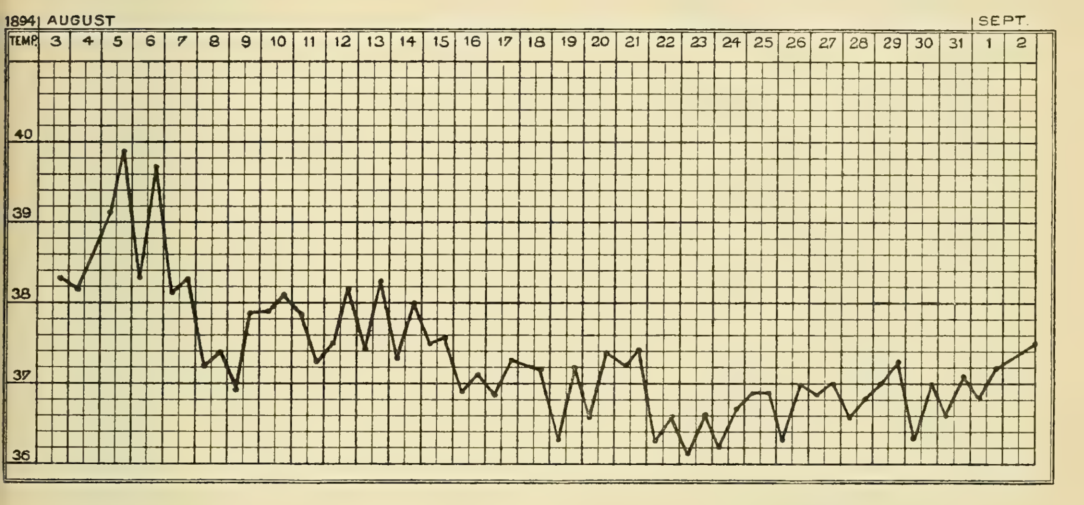


Fig. 2.

Es kommen Steigerungen der Körperwärme bis zu 40, 40·5, 40·8° vor (Eichhorst); andererseits werden, besonders als Vorboten oder während eines Comas äusserst niedrige Grade beobachtet; z. B. fanden sich in einem Falle von H. Müller, der schon an den beiden letzten Tagen subnormale Temperaturen gezeigt hatte, kurz ante mortem 25·8° in ano.

Schauman hat bei der Bothriocephalus-Anaemie in 80·9% seiner Fälle Temperaturerhöhungen, im übrigen dieselben Schwankungen, wie sie oben erwähnt sind, beobachtet. Dass das Fieber bei der Bothriocephalus-Anaemie zu dem Krankheitsprocess in enger Beziehung steht, geht aus einer Curve Schapiro's hervor, die in dem ersten Teile einen ganz unregelmässigen Fiebertypus nachweist, während nach der Abtreibung des Bandwurmes die Temperatur in wenigen Tagen normal wird.

Eine befriedigende Erklärung für die Entstehung des Fiebers bei der progressiven perniciösen Anaemie und sein wechselvolles Verhalten ist bisher nicht geglückt. Am besten stimmt noch die Hypothese von



Fig. 3.

Silbermann mit den Thatsachen überein, dass durch einen erhöhten Zerfall von Blutkörperchen eine Fermentintoxication hervorgerufen werde, welche erfahrungsgemäss Fieber erzeugt. Es bestehen nun zweifellos unter den einzelnen Fällen der Krankheit erhebliche Unterschiede in der Pathogenese, und wir haben Grund genug, anzunehmen, dass durchaus nicht in allen Fällen ein erhöhter Untergang von Blutzellen stattfindet; vielleicht sind es diese Fälle, welche ohne Températurerhöhung verlaufen. Ferner werden in dem einzelnen Falle Perioden stärkeren Blutkörperchenzerfalles von solchen physiologischen Verhaltens abgelöst werden, und so liesse sich der Wechsel zwischen fieberhaftem und fieberfreiem Verlauf der Krankheit erklären.

Die Veränderungen an den **Circulationsorganen** ziehen die Aufmerksamkeit des Klinikers in hohem Grade auf sich. In erster Reihe sind es oftmals subjective Beschwerden, welche der Patient von Seiten des Herzens empfindet. Sie bestehen in heftigem Herzklopfen, verbunden mit dem qualvollen Gefühle der Herzangst, welches dem Patienten den Schlaf raubt, schwere Dyspnoe erzeugt und ihn alle Augenblicke versuchen lässt, ob nicht eine Änderung der Körperhaltung die Beschwerden zu lindern vermöchte. In weniger schweren Fällen ist ein solcher Zustand des Herzens nicht continuierlich, wird aber durch Aufregungen, geringe körperliche Anstrengungen und Ähnliches leicht hervorgerufen. Selbst in leichten Fällen tritt schon durch ganz geringfügige Reize ein starkes Herzklopfen ein, welches nur langsam wieder aufhört und den Kranken sehr belästigt.

Geht man an die objective Untersuchung eines solchen Herzens, so findet man in den höchsten Graden lebhaftes Undulieren der gesamten Herzgegend, in welcher der Spitzenstoss für die Inspection nur wenig sich hervorhebt. Bei der Palpation findet man ihn an der normalen Stelle nicht verbreitert und mässig stark hebend. Die Percussion ergibt in der Regel normale Herzgrenzen, zuweilen, als Ausdruck eines complicierenden Hydropericard, eine mässige Verbreiterung nach rechts. Die Auscultation findet über allen Ostien ein lautes, teils weiches, teils rauhes, blasendes, systolisches Geräusch; der diastolische Ton ist fast immer erhalten (doch kommen nach Biermer's Bericht diastolische Geräusche vor, ohne dass bei der Obduction eine Erkrankung der Klappen nachzuweisen wäre). Es ist unmöglich, in so schweren Fällen auf Grund der einmaligen Untersuchung zu entscheiden, ob eine organische Herzerkrankung vorliegt, oder ob die Erscheinungen lediglich auf die Anaemie zu beziehen sind; für die Annahme der letzteren lassen die normalen Befunde der Percussion, sowie der gleichmässige Rhythmus Raum; die stürmische Herzaction, die Intensität und der Charakter der Geräusche werden dagegen

immer die Vermutung eines Vitium aufdrängen; besteht gleichzeitig Fieber, so wird der Verdacht einer acuten Endocarditis lebhaft erweckt.

Dieses Bild, welches den höchstgradigen Fällen entspricht, erfährt Abstufungen jeder Art, insbesondere ist das Auftreten der Geräusche nach ihrem Grade, ihrem Charakter und ihrem Orte vielen Schwankungen unterworfen; sie können über allen Ostien zugleich gehört werden, aber auch über jedem von ihnen ausschliesslich; selbst das diastolische Geräusch ist nach Eichhorst in seiner Localisation sehr wechselnd. Dass die ebenfalls vorhandene starke Accentuation des zweiten Pulmonaltones keineswegs beweisend für einen Herzklappenfehler ist, sondern unter Umständen lediglich auf Rechnung der Anaemie gesetzt werden kann, geht aus den von mehreren Autoren gelieferten Krankheits- und Obductionsberichten hervor. Sehr erheblich sind die Schwankungen der Symptome auch bei einzelnen Kranken; sie wechseln oft in wenigen Stunden oder Tagen: das beste Unterscheidungsmittel gegenüber organischen Veränderungen.

Ein strenger Parallelismus zwischen der Intensität der Anaemie und der Heftigkeit der Herzsymptome scheint nicht zu bestehen; so finden sich bei Schauman in seiner Zusammenstellung solcher Fälle, bei denen überhaupt keine Herzgeräusche auftreten, auch Fälle höchsten Grades von nur 275.000 roten Blutkörperchen. Dagegen sieht man bei den Patienten, bei welchen überhaupt während des Auftretens der progressiven perniciösen Anaemie Krankheitserscheinungen des Herzens sich zeigen, diese entsprechend dem Anwachsen und Abschwellen der Anaemie sich steigern oder vermindern.

Dass alle diese Symptome, sowohl die subjectiven Beschwerden als die Dilatation und die Geräusche, in der Regel auf die in dem Abschnitt über die pathologische Anatomie zu schildernden Veränderungen des Herzens zu beziehen sind, ist zweifellos; die grosse Zahl der Theorieen, welche hierüber aufgestellt worden sind, beweist aber, dass eine genügende Aufklärung des Zusammenhanges noch nicht gegeben ist. Es darf aber nicht unerwähnt bleiben, dass von Stricker und von Rosenstein bei der Beschreibung je eines Falles von progressiver perniciöser Anaemie hervorgehoben wird, dass bei Lebzeiten über dem Herzen systolische Geräusche gehört wurden, während nach dem Tode die Muskelfasern des Herzens sich nirgends verfettet und keine Erkrankung der Klappen zeigten. In solchen Fällen das Auftreten des Herzgeräusches auf die veränderte Beschaffenheit des Blutes zu beziehen, erscheint unabweislich.

Aus den übrigen Gebieten des Kreislaufapparates ist zu erwähnen, dass man in einer grossen Zahl von Fällen Nonnensausen über den

Jugularvenen einseitig oder doppelseitig hört; in anderen, nicht minder schweren Fällen fehlt es.

An den Carotiden sahen Eichhorst und Schauman oftmals lebhafte Pulsationen, an anderen peripherischen Arterien hörten dieselben Autoren einen hellen, lauten systolischen Ton.

Der Puls, an der Radialis gefühlt, zeigte in allen Fällen eine sehr erhebliche Herabsetzung der Spannung, während bezüglich seiner Grösse erhebliche Verschiedenheiten zwischen den einzelnen Patienten gefunden werden. Die Frequenz ist immer erhöht, selbst nach völliger Remission sinkt der Puls nicht unter 80, hält sich in der Ruhe zwischen 90 und 100, und wird schon durch geringe Reize sehr leicht auf 110—120 Schläge gebracht.

Über besondere Erscheinungen von Seiten der **Respirationsorgane** ist bei der progressiven perniciösen Anaemie nichts zu berichten. Die obenerwähnte Dyspnoe ist lediglich als eine Folge der Herzerkrankung anzusehen. In schweren Fällen kommt es zu serösen oder haemorrhagischen Transsudationen im Brustfellraume. Zu erwähnen ist eine Beobachtung von Schauman, welcher einen Patienten wenige Tage ante mortem blutige Fibringerinnsel aushusten sah.

Dagegen spielen die **Verdauungsorgane** so wie in der Ätiologie und der Anatomie auch in dem klinischen Bilde der progressiven perniciösen Anaemie eine hervorragende Rolle. In erster Reihe sind äusserst fatale Störungen des Appetites zu vermerken, welche in schweren Stadien der Krankheit zu einem unbesiegbaren Widerwillen, ja Ekelgefühl gegenüber jeder Nahrung oder einzelner Nahrungsstoffe sich steigern. Mehrere Male sah ich, dass Patienten zwar auch ihre sonstige Kost ohne jeglichen Appetit verzehrten, dass sie aber, bis dahin an reichliche Fleischnahrung gewöhnt, einen unüberwindlichen Abscheu davor bekamen und wochenlang sich weigerten, einen Bissen Fleisch — in welcher Form und Art auch immer — zu geniessen. In anderen Fällen ausgesprochener progressiver perniciöser Anaemie, selbst schweren Grades, besteht keinerlei Beeinträchtigung des Appetites, sogar wahrer Heisshunger ist von einigen Klinikern beobachtet worden.

Eine von mehreren neueren Autoren erwähnte Erscheinung ist eine sehr grosse peinigende Empfindlichkeit der Zunge und der Schleimhaut des harten Gaumens, der Wangen, des Zahnfleisches; in einem meiner Fälle zeigte sich diese Empfindlichkeit besonders gegenüber Pflanzensäuren: Weintrauben, Äpfel u. ä. erzeugten höchst lästiges Brennen. Bei der Untersuchung fand ich an der Zungenspitze, auf dem Zungenrücken, auch an der Wangenschleimhaut circumscripte, punktförmige bis fünfpfennigstück-

grosse, rotbraune, mahagoniähnliche Verfärbungen der Schleimhaut, welche zweifellos die Stellen der Überempfindlichkeit waren. Die grösste Wahrscheinlichkeit hat die Deutung dieser Veränderungen als Schleimhauthaemorrhagieen für sich. — Bei einer anderen Patientin war eine heftige Schmerzempfindlichkeit der Zunge und des Gaumens als eines der ersten Zeichen der Erkrankung aufgetreten, hatte drei Wochen angedauert und war schliesslich unter Auftreten einer massenhaften Salivation gewichen. — Ewald sah in einem Falle stecknadelkopfgrosse, kreisrunde Bläschen auf der Zungenspitze, dem Zungeninnern, der Lippen- und Wangenschleimhaut, welche alsbald verschwanden und eine Epithelabschürfung hinterliessen. Er bezeichnet diesen Process als das von O. Rosenthal beschriebene Erythema bullosum.

Ein Gefühl des Wundseins des Mundes und durch die ganze Länge des Ösophagus haben H. Müller und Laache bei einigen ihrer Kranken beobachtet. Hierbei ist jedoch zu bemerken, dass auch längerer Arsenikgebrauch, wie er bei der progressiven perniciösen Anaemie geübt wird, die gleichen Erscheinungen hervorrufen kann.

Erbrechen sieht man sehr häufig bei den an progressiver perniciöser Anaemie Erkrankten eintreten. In schweren Stadien kommt es zu stürmischem, unstillbarem Erbrechen, welches tagelang die Aufnahme jeglicher Nahrung fast unmöglich macht; in anderen Fällen tritt es nur nach reichlichen Mahlzeiten auf. Das Erbrochene besteht lediglich aus den Speisemassen oder aus grünlichem Schleim. In einem Falle von H. Müller zeigten sich Blutspuren im Erbrochenen; Barclay beobachtete einmal kurz vor dem Tode des Patienten „Erbrechen dunkler Massen“.

Verbunden mit dem Erbrechen, auch unabhängig davon, finden sich, ebenso wie bei einfachen Anaemieen, lebhafte Schmerzempfindungen der Magengegend, diffus oder auf bestimmte Punkte beschränkt, spontan oder nur auf Druck sich zeigend. — Das Abdomen ist häufig etwas aufgetrieben, aber weich und gut eindrückbar. Pulsationen der Regio epigastrica sieht man sehr häufig.

Die chemische Untersuchung des Magensaftes ist in neuerer Zeit mit Rücksicht auf die häufigen Befunde atrophischer Zustände der Magendarmschleimhaut mit besonderer Sorgfalt ausgeführt worden. Besondere zahlenmässige Bestimmungen lassen sich vorläufig noch nicht geben, aber in einem ausserordentlich grossen Teil der Fälle wurde eine starke Herabsetzung der Magensaftsecretion, ja ein völliges Versiegen derselben („Achylia gastrica“) gefunden. Derartige Bestimmungen rühren unter besonderer Beziehung auf die progressive perniciöse Anaemie von Schauman und Martius her; von 11 Patienten des ersteren zeigten 10 keine freie Salzsäure im Magensaft.

Martius hat in seiner mehrfach erwähnten Monographie über diesen Zustand klargelegt, dass der Befund der Achylia nicht immer auf atrophische Zustände schliessen lässt. In den Fällen von progressiver perniciöser Anaemie, bei welchen das Fehlen der Salzsäure constatiert wurde, fand sich auch bei der Obduction eine mehr oder weniger ausgedehnte Atrophie der Magenschleimhaut; jedoch ist der positive Befund der Salzsäure kein sicherer Beweis für die Unversehrtheit der Schleimhaut, denn in einem derartigen Falle von Koch zeigte sich eine hochgradige Atrophie.

Störungen der Darmthätigkeit sind bei der progressiven perniciösen Anaemie sehr häufig und sehr verschiedener Art und Grades. In einer Reihe von Fällen findet man hartnäckige Obstipationen, in anderen wieder andauernde Diarrhöen, und bei demselben Patienten wechselt dies Verhalten miteinander ab; wieder andere Kranke zeigen ganz normales Verhalten der Verdauung.

Das Aussehen der Faeces zeigt nichts Ungewöhnliches; vereinzelt sind Fälle beschrieben (Wallerstein, citiert nach Herz), bei denen der Stuhlgang ausgesprochen acholisch war, also auf erhebliche Störungen der Fettresorption hinwies. Bei der mikroskopischen Untersuchung, welche in jedem Falle häufig wiederholt werden muss, ist als wichtigster gelegentlicher Befund der von Eiern des Bothriocephalus oder anderer Eingeweidewürmer zu erwähnen. — Der Befund von Leucin- und Tyrosinkrystallen, welchen im Anfange der Forschung über die progressive perniciöse Anaemie einige Bedeutung beigelegt worden ist, ist nach Eichhorst nur für den diarrhöischen Stuhl überhaupt, nicht für den der progressiven perniciösen Anaemie charakteristisch.

Über die Resorptionsthätigkeit des Darmes können wir uns ein Urteil aus dem allgemeinen Zustand des Patienten und der allgemeinen Beschaffenheit des Stuhles bilden: Der verhältnismässig gute Ernährungszustand weist, wie auch bei anderen Anaemieen, darauf hin, dass schwere Störungen der Resorption nicht für die Anaemie charakteristisch sind; nur Störungen der Fettresorption sind, wie schon erwähnt, bisher mit Sicherheit constatiert worden. Auf abnorme Eiweisszersetzung im Darm weist der erhöhte Gehalt des Urins an Fäulnisproducten hin.

Seitens des Peritoneums treten klinische Erscheinungen nicht in den Vordergrund; ante mortem findet sich wohl ein leichter Ascites.

Die Milz wird bei der progressiven perniciösen Anaemie fast immer, wenn sie nicht durch Aufgetriebenheit des Darmes der Beobachtung entzogen wird, normal gross oder verkleinert gefunden. Geringe Vergrösserungen, so weit, dass sie dem palpierenden Finger erreichbar sind, finden sich manchmal; in diesen Fällen (Eichhorst) zeigte sich die Milz derb, auf Druck nicht empfindlich.

Es ist natürlich nicht auszuschliessen, dass bei besonderer Ätiologie der progressiven perniciösen Anaemie, z. B. nach Malaria, auch ein grosser Milztumor gefunden wird, ohne dass man dadurch genötigt wird, diesen Fall aus der Reihe der progressiven perniciösen Anaemie herauszunehmen; dagegen finden sich häufig, besonders in der älteren Litteratur, Berichte über Fälle von progressiver perniciöser Anaemie und sehr grossen Milztumoren von unbekannter Ätiologie. So lange diese Krankenberichte nicht durch eine sehr genaue Blutanalyse vervollständigt werden, ist die Frage, ob sie zu der progressiven perniciösen Anaemie oder zur Pseudoleukaemie oder zu irgend einer anderen Krankheitsgruppe zu rechnen sind, nicht zu entscheiden. Ich selbst hatte vielfach Gelegenheit, Patienten mit schwerer Anaemie und sehr erheblichen Milzvergrösserungen zu untersuchen und einen genauen Blutbefund zu erheben, habe aber in keinem Falle das für die progressive perniciöse Anaemie charakteristische Bild erhalten.

Die Leber ist gar nicht selten etwas vergrössert und des öfteren sehr druckempfindlich.

Die der klinischen Untersuchung zugänglichen Lymphdrüsen findet man nicht mehr vergrössert als auch sonst bei vielen Kranken.

Aus der **sexualen** Sphäre sind, abgesehen von dem fast regelmässigen Sistieren der Menses bei Frauen, keine Besonderheiten zu berichten; Laache sah in einem Falle wenige Wochen ante mortem die Periode, welche monatelang ausgeblieben war, wieder eintreten.

In ganz besonderem Masse haben in den letzten 15 Jahren Veränderungen im Gebiete des centralen und peripherischen **Nervensystems,** welche im Verlaufe der progressiven perniciösen Anaemie auftreten, die Aufmerksamkeit erregt. Mit Bezugnahme auf die in dem anatomischen Abschnitte zu schildernden Veränderungen haben wir an dieser Stelle die klinischen Eigentümlichkeiten zu zeichnen und klarzulegen, wie weit sie den anatomischen Befunden entsprechen, in welchem Verhältnisse sie zu dem klinischen Verlauf und in welcher Abhängigkeit von dem Krankheitsprocess sie stehen.

Wir beobachten bei der progressiven perniciösen Anaemie im Bereiche des Gehirnes, des Rückenmarkes und der peripherischen Nerven mannigfache Veränderungen.

Dass die Gehirnfunctionen in manchen Fällen schwerer Anaemie in Mitleidenschaft gezogen werden, kann sich zunächst im psychischen Verhalten des Kranken äussern. So findet sich zuweilen, entgegengesetzt der bei allen Anaemieen so häufig vorhandenen erhöhten allgemeinen Reizbarkeit, eine stumpfe Gleichgültigkeit gegen die Umgebung, die

äusseren Eindrücke und das eigene Leiden. Ich konnte eine derartige Beobachtung bei einem Patienten machen, welcher in einem bezüglich des somatischen Zustandes noch sehr leichten Stadium der perniciösen Anaemie sich befand. Nach Aussage seiner Angehörigen hatte er in seinem ganzen seelischen und geistigen Verhalten bis vor kurzem nicht die geringste Abnormität gezeigt; als erstes Zeichen einer Erkrankung war bemerkt worden, dass der Patient, bis dahin ein fleissiger Arbeiter, zu arbeiten aufhörte, ohne darüber irgend eine Erklärung zu geben, und ohne sich gegen die ihm deshalb gemachten Vorwürfe zu verteidigen; auch seine Überführung in das Krankenhaus hatte er ohne jeden Widerspruch geduldet. Hier zeigte er sich ganz teilnahmslos und willenlos; auf bestimmte Anordnung hin verrichtete er wohl Arbeiten im Krankensaale oder in der Küche, überliess man ihn aber sich selbst, so verbrachte er den ganzen Tag, ohne auch nur mit einer Miene sein Interesse für die Umgebung zu bezeigen. Auch das Gedächtnis schien stark in Mitleidenschaft gezogen zu sein. — Schüle hat schon 1875 über drei Patienten mit Psychosen (Melancholie, Dementia) berichtet, die bei Lebzeiten durch ihre hochgradige Blässe aufgefallen waren, und deren Obduction einen der progressiven perniciösen Anaemie völlig entsprechenden Befund ergab.

Bei manchen Kranken finden sich heftige Erregungs-, ja maniakalische Zustände, Wutanfälle, Delirien, Hallucinationen. Diese Ausbrüche pflegen nur vorübergehend die oben erwähnte Apathie zu unterbrechen. Zuweilen kommt es zu comatösen Bewusstseinstrübungen, die in der Regel ein terminales Symptom sind; in Ausnahmefällen aber können die Patienten selbst aus einem ausgeprägten Coma noch erwachen und sich wieder völlig erholen.

Weiterhin kommen zahlreiche Störungen somatischer Natur zur Beobachtung, welche auf Erkrankungen des Cerebrums hinweisen. Das wichtigste cerebrale Symptom: Pupillenstarre, konnte schon Minnich in einem der ersten Fälle erwähnen. Biermer, H. Müller, Laache, Nonne u. a. berichten über Fälle von progressiver perniciöser Anaemie, in deren Verlauf vorübergehende leichte Parese einer Gesichtshälfte, eine vorübergehende hemiplegische Attaque, Paraesthesien verschiedener Art und motorische Reizerscheinungen einer Körperhälfte auftraten, ferner aphasische Zustände, Schwindelerscheinungen, Gedächtnisschwäche.

Gar nicht selten sind Störungen der Sprache. Z. B. hatte der oben erwähnte Patient eine sehr langsame, dabei undeutliche, verwaschene Sprache, was sich besonders bei den bekannten schwierigeren Probeworten geltend machte; ich hatte jedoch in diesem Falle den Eindruck, als ob hierin weniger ein Unvermögen, die Worte zu bilden, sich ausprägte, als vielmehr die grosse Willensschwäche.

Zahlreicher und ergiebiger sind die über die Veränderungen des Rückenmarkes bei progressiver perniciöser Anaemie vorliegenden Untersuchungen. Seitdem zuerst Leichtenstern im Jahre 1883 in zwei Fällen die Combination tabischer Symptome mit denen schwerer perniciöser Anaemie beschrieben hat, haben die Neurologen diesen für die Pathologie der perniciösen Anaemie äusserst wichtigen Verhältnissen ihre ganz besondere Aufmerksamkeit geschenkt; die grundlegenden Beobachtungen, auf denen das heute vorliegende Material für unsere Schlussfolgerungen sich aufbaut, verdanken wir im wesentlichen den Arbeiten von Lichtheim, Minnich, Eisenlohr, Nonne.

Die klinischen Symptome einer Rückenmarkserkrankung, welche bei perniciöser Anaemie beschrieben worden sind, sind sehr mannigfach. Zuvörderst kann die in fast allen Formen von Anaemie vorkommende allgemeine Muskelschwäche bei der perniciösen Anaemie einen so hohen Grad erreichen, dass die Glieder fast paretisch erscheinen. Es darf kaum bezweifelt werden, dass in solchen Fällen die Bewegungsstörungen nicht allein in der Atrophie und der Degeneration der Musculatur begründet sind, sondern dass auch die Innervation des Muskels gestört ist; und bei der Seltenheit und Geringfügigkeit peripherischer Nervenerkrankungen als Begleiterscheinungen der perniciösen Anaemie weisen diese Symptome auf die Beteiligung des Rückenmarkes hin.

In einer zweiten Gruppe von Fällen begegnen wir Störungen der Sensibilität und Motilität, welche den bei der gewöhnlichen Tabes dorsalis vorkommenden mehr oder weniger scharf gleichen. Der ganze classische Symptomencomplex der Tabes dorsalis kann vorliegen: Aufhebung der Patellarreflexe, Pupillenstarre, ausgesprochene Ataxie, Blasen- und Mastdarmparesen, lancinierende Schmerzen, Anaesthesieen, Paraesthesieen. In einzelnen Zügen kann das Krankheitsbild auch von dem der Tabes abweichen, wie ja auch echte Tabesfälle durchaus nicht immer den gesamten Symptomencomplex voll ausgebildet darbieten.

Den tabiformen Erkrankungen stehen einige wenige Fälle gegenüber, welche durch spastische Parese der Extremitäten, erhöhte Patellarreflexe das klinische Bild der spastischen Spinalparalyse darboten (Leyden, Eisenlohr, Brasch).

Die rein in der Form der Tabes und in der der spastischen Spinalparalyse verlaufenden Fälle bilden nur die Grenzen, innerhalb deren durch vielfache Combinationen der klinischen spinalen Symptome mannigfache Krankheitsbilder zu Stande kommen. Ja es sind oft genug Übergänge zwischen den einzelnen Fällen beobachtet, derart z. B., dass die anfänglich gesteigerten Reflexe später nicht mehr zu erzielen waren, oder dass z. B. umgekehrt das längere Zeit hindurch beobachtete Westphal'sche

Phänomen wieder verschwand und eine normale Reflexerregbarkeit sich wieder einstellte (Brasch).

Im Bereiche der peripherischen Nerven sind keine Symptome von Bedeutung während des Verlaufes von progressiver perniciöser Anaemie zu verzeichnen. Als eine Folge der mangelhaften Circulation, vielleicht auch abhängig von Rückenmarksveränderungen, sind Paraesthesieen: Ameisenlaufen, Kriebeln, auch rheumatismusähnliche Schmerzen, besonders in den unteren Extremitäten, zu erwähnen. Bei einem meiner Patienten, welcher viele Jahre an heftigen Migräneanfällen gelitten hatte, waren dieselben etwa seit der Zeit, in welcher vermutlich der Beginn der progressiven perniciösen Anaemie lag, ausgeblieben.

Zwischen den an anderer Stelle geschilderten anatomischen und den klinischen Veränderungen des Nervensystems besteht eine ausserordentliche Incongruenz: es können bei der Section deutliche Veränderungen des Rückenmarkes gefunden werden, ohne dass zu Lebzeiten klinische Symptome ausgesprochen waren (Nonne); umgekehrt können schwere functionelle Störungen die Aufmerksamkeit des Klinikers erregt haben, ohne dass der Patholog post mortem ein entsprechendes anatomisches Substrat dafür aufdeckt (Goebel). Es ist anzunehmen, dass bei einer weiteren Verfeinerung der Methoden die negativen Befunde der letzten Art sich immer weiter verringern werden.

Sowohl die Veränderungen in der Function als in der Structur des Centralnervensystems zeichnen sich dadurch aus, dass sie sich sehr schnell von kleinen Anfängen zur vollen Höhe entwickeln und im Vergleiche zur gewöhnlichen Tabes rapid zum Tode führen. In der Mehrzahl der Fälle spielt sich der Verlauf in 6—12 Monaten ab, doch kommt nach Dana's Angaben selbst eine Dauer bis zu 3 Jahren vor.

Dies ist in kurzer Übersicht das Material, welches die Neurologie über unseren Gegenstand uns an die Hand gegeben hat. Welchen Gewinn kann die Lehre von der Anaemie aus diesen Beobachtungen ziehen?

Vor allem ist hervorzuheben, dass nicht nur die klinischen Rückenmarkssymptome und die anatomischen Rückenmarksveränderungen, wie oben erwähnt, einander durchaus incongruent sind, sondern dass auch gar keine regelmässigen Beziehungen zwischen diesen Läsionen und der Anaemie bestehen. Wir können eine sehr grosse Zahl von Fällen perniciöser Anaemie monatelang beobachten, ohne selbst bei bestimmt darauf gerichteter Untersuchung irgend welche Andeutung einer Spinalerkrankung anzutreffen; andererseits giebt es Fälle von relativ geringen anaemischen Veränderungen, in welchen cerebrale und spinale Symptome deutlich ausgeprägt sind (Leyden). In einer Zahl von Fällen (z. B. Leichtenstern)

ist die Rückenmarkserkrankung zuerst zur Beobachtung gelangt, und im weiteren Verlaufe wurde die perniciöse Anaemie manifest; in anderen Fällen können die anaemischen und die nervösen Symptome gleichzeitig einsetzen; schliesslich können aber auch letztere erst nach längerem Bestehen der Anaemie zum Ausbruch kommen (Minnich). Aus diesem regellosen Verhalten können wir aber, wie schon die ersten Autoren (Nonne) hervorgehoben haben, den wichtigen Schluss ziehen, dass die spinale Erkrankung nicht eine Folge der Anaemie und diese nicht eine secundäre Erscheinung in der Rückenmarkserkrankung sein kann, sondern dass beide coordinierte Symptome desselben Krankheitsprocesses sind. Am meisten sprechen hierfür zwei von Lichtheim und Minnich berichtete Fälle von Bothriocephalus-Anaemie, bei welchen zu Lebzeiten tabische Symptome, post mortem ausgedehnte Degenerationen in den Hintersträngen des Rückenmarkes beobachtet wurden. Die giftigen Substanzen, auf denen die anaemisierende Wirkung des Wurmes nach unserer Annahme (s. S. 96) beruht, rufen auch die Rückenmarkserkrankungen hervor. Ähnliche Vorstellungen müssen wir uns über den Krankheitsprocess in den Formen von progressiver perniciöser Anaemie machen, deren Ätiologie noch in Dunkel gehüllt ist. Und da wir für das Zustandekommen des Bildes der perniciösen Anaemie ganz allgemein toxische Ursachen anzuschuldigen allen Grund haben, da ferner die geschilderten Rückenmarksveränderungen nicht specifisch für schwere Anaemieen sind, sondern mit den bei einer grösseren Reihe von kachectischen und toxischen Zuständen vorkommenden eine weitgehende Ähnlichkeit aufweisen (Redlich, Dana), so nehmen wir als eine die Anaemie und die Spinalerkrankung gemeinsam herbeiführende Ursache eine Intoxication unbekannten Ursprunges und unbekannter Natur an.

Eine sehr grosse Ähnlichkeit besteht zwischen beiden Symptomencomplexen darin, dass jeder für sich Neigung zu erheblichen Remissionen zeigt, allerdings wiederum völlig von einander unabhängig. So berichtet Nonne über einen Fall, in welchem die vorübergehend träge gewordene Pupillenreaction wieder normal wurde, die erloschenen Patellarreflexe sich wiederherstellten, die zeitweiligen Störungen der Blasenfunction und die Ataxie sich zurückbildeten, während die Zeichen der Anaemie progressiv zunehmend zum Exitus führten. — Umgekehrt, in einem Falle von Eisenlohr, schwand die Anaemie nach Abtreibung einer Taenia mediocannelata vollkommen innerhalb mehrerer Monate, die spinale Erkrankung zeigte jedoch keinerlei Besserung. — Bowmann berichtet jedoch über einen Fall, in welchem sich ein Parallelismus beider Symptomgruppen scharf ausprägt; hier trat nach etwa zweijährigem Bestehen der Anaemie und anscheinend neunmonatlicher Dauer der spinalen Erkrankung eine

gleichzeitige Besserung der Anaemie und der Rückenmarkssymptome unter Arsenikbehandlung ein und hielt mehr als sechs Monate an. Das nach kurzer Zeit eintretende Recidiv ergriff in gleicher Weise wieder das Blutgewebe und das Rückenmark.

Ob aber das Verschwinden spinaler Symptome auf eine wirkliche Rückbildung anatomischer Veränderungen im Mark zu beziehen ist, ist zweifelhaft; wenigstens spricht hiergegen die Beobachtung von Brasch, welcher die Rückkehr des Patellarreflexes auf ein Hinzutreten von Processen in den Pyramidenbahnen zu den älteren Degenerationen in den Hintersträngen zurückführen konnte. Dass die Besserung des Allgemeinzustandes auch günstig auf die spinalen Symptome wirken kann, ist leicht verständlich, denn es giebt einen Zeitpunkt, in welchem die Nervenfasern bereits functionsuntüchtig geworden sind, ihre gänzliche Vernichtung aber noch nicht eingetreten ist. Finden sich nun wieder günstigere Ernährungsbedingungen für die Faser, so kann sie ihre Leistungsfähigkeit wieder voll gewinnen. Für besondere Fälle können wir uns also sehr wohl vorstellen, dass der Besserung der Anaemie eine Rückbildung in dem klinischen Spinalsymptom zu verdanken ist.

Unter den Veränderungen, welche die **Sinnesorgane** bei der progressiven perniciösen Anaemie betreffen, haben die Erkrankungen des **Auges** die allergrösste Wichtigkeit. Die subjectiven Beschwerden, über welche die Patienten häufig klagen: Flimmern, Dunkelsehen, werden schon in frühen Perioden der Krankheit geäussert, zu einer Zeit, wo objective Veränderungen am Auge sich noch nicht nachweisen lassen. Von diesen ist hier noch einmal zu erwähnen das ziemlich häufige, mehr oder minder grosse Ödem der unteren Lidgegend.

Als eine Teilerscheinung der allgemeinen Neigung zu Haemorrhagieen sind zunächst seltenere Blutaustritte in der Conjunctiva bulbi und Palpebrarum zu erwähnen; bei weitem am meisten interessieren aber die Blutungen in der Netzhaut. Diese, wie den übrigen ophthalmoskopischen Befund, schildert schon H. Müller nach den Untersuchungen von Horner derart, dass die weiteren Beobachtungen nichts wesentlich Neues mehr haben schildern können. „Das ophthalmoskopische Bild charakterisiert sich durch äusserste Blässe der Sehnervenpapille und des ganzen Augenhintergrundes, durch starke Schlängelung und Verbreiterung der Venen, durch Blässe des Blutes in den Gefässen und durch starke Reflexstreifen auf denselben und durch Apoplexieen, welche in kleinerer oder grösserer Zahl im ganzen circumpapillären Gebiete zerstreut, meist den Gefässen anliegen und von rundlicher, fleckiger oder streifiger Gestalt sind. Die Apoplexieen sind zum Teile ganz klein, punktförmig, zum Teile etwas grösser und erreichen in einzelnen Fällen sogar Papillen-

grösse. Anfänglich sind sie in spärlicher Zahl vorhanden, nehmen oft gegen Lebensende an Zahl zu, während der übrige Augenhintergrund, namentlich die Papille fortwährend blasser, schliesslich ganz weiss werden. Die Masse des extravasierten Blutes ist gewöhnlich eine geringe; die Extravasatflecken sind dünn und oft am Rande durchscheinend. Hie und da zeigen einzelne der Extravasate Resorptionen, oder man sieht auf dem blass rosaroten Augenhintergrunde gelegentlich einen resorbierten Fleck, der einer resorbierten Apoplexie entspricht. Doch ist gerade dieser Befund relativ selten. Untersucht man das Auge früher, so fehlen noch Apoplexieen, der Augenhintergrund fällt aber bereits durch seine bedeutende Blässe und durch starke Schlängelung der Gefässe auf; umgekehrt kann man in einem Falle, der in Heilung übergeht, bei wiederholter ophthalmoskopischer Untersuchung sehen, wie allmählich sämmtliche Apoplexieen resorbiert werden, wie die Gefässe normale Breite und geraden Verlauf annehmen und an Stelle der tiefen Blässe der Papille allmählich wieder eine rosige Färbung derselben eintritt."

Zu dieser Schilderung Horner's ist aus der späteren Litteratur nichts von Bedeutung hinzuzufügen. Nur bezüglich des weissen Centrums der Extravasate, welche Horner als Herde der Resorption auffasst, ist unter den Ophthalmologen die Auffassung getheilt (vgl. den anatomischen Abschnitt).

Eine wohl ganz vereinzelte, leider nicht durch eine Section aufgeklärte Beobachtung rührt von H. Müller her und betrifft eine Patientin, bei welcher sich während der Krankheit ein bedeutender Exophthalmus herausbildete.

Während die Retinalblutungen fast ausnahmslos bei allen an progressiver perniciöser Anaemie Leidenden vorkommen — einen negativen Befund erhob Laache (Fall 3) acht Tage ante mortem — sind gröbere Sehstörungen, wie von allen Autoren hervorgehoben wird, äusserst selten. H. Müller hat auch hierfür in seinem reichen Material ein interessantes Beispiel: Eine Patientin erblindete ganz plötzlich auf dem linken Auge; ophthalmoskopisch fanden sich kolossale Apoplexieen in der Retina, welche in dichten Plaques namentlich das Gebiet der Macula einnahmen.

Über Störungen des Gehörs berichtet Eichhorst nach mehreren seiner Beobachtungen. Abgesehen von dem bei allen Anaemischen häufigen Ohrensausen, kann es im Verlaufe der progressiven perniciösen Anaemie, besonders gegen das Lebensende hin, zum völligen Verlust des Gehörs kommen.

Eichhorst fand unter fünf Fällen, welche letal endigten, nur einen, dessen Gehör intact war. Bei einigen seiner Patienten war die Taubheit

transitorisch und stellte sich in einem Falle nach einer Bluttransfusion wieder her.

Bezüglich der Störungen des Geruchs muss ich mich ebenfalls auf Eichhorst beziehen. Eichhorst sah erheblichen Verlust des Geruchsvermögens zusammen mit der Taubheit kurz ante finem eintreten. Als eine weitere Complication kam hierzu eine starke Beeinträchtigung des Geschmackssinnes. Es handelt sich in diesem Falle gewiss um eine grosse Seltenheit; wenigstens berichtet auch Schauman, bei seinem so grossen Krankenmateriale niemals Anomalieen der Geruchs- und Geschmacksempfindung beobachtet zu haben.

d) Pathologische Anatomie.

An den Leichen der im natürlichen Ablaufe der progressiven perniciösen Anaemie ohne Complicationen Verstorbenen ist die Blässe der Haut in ihrer Eigenart und ihrem hohen Grade so charakteristisch, dass ähnlich wie beim Lebenden schon der blosse Anblick den Beobachter zu der richtigen Diagnose führen kann.

Aus der Schilderung des klinischen Bildes können wir den zuweilen — nach Ponfick sogar sehr häufig — beobachteten Icterus entnehmen, ferner die Ödeme, sowie den fast ausnahmslos guten Bestand des Fettpolsters.

Ein Zeichen und eine Folge der maximalen Blutleere ist das sehr oft vollständige Fehlen der Totenflecke (H. Müller).

Zu den Allgemeinerscheinungen des Leichenbefundes gehören die **maximale Anaemie** aller inneren Organe, sowie die überall vorkommenden **Haemorrhagieen.** Dieselben sind in der Haut und in den Schleimhäuten, wenn sie erst kurze Zeit vor dem Tode aufgetreten waren, noch deutlich ausgeprägt. Ferner finden sich stets Haemorrhagieen von mehr oder minder grosser Ausdehnung auf den serösen Häuten der drei Körperhöhlen, und zwar am häufigsten solche der Meningen.

In einem gewissen, wenn auch noch nicht ganz aufgeklärten Zusammenhange mit der Neigung zu Blutaustritten steht der schon von Grohe, später von Rosenstein, Quincke und vielen anderen nachgewiesene abnorme **Eisengehalt,** die **„Siderosis“** der inneren Organe, die nur in wenigen Fällen von progressiver perniciöser Anaemie vermisst wird. Es muss aber ausdrücklich hervorgehoben werden, dass nach den Sectionsberichten häufig auch nachzuweisen ist, dass dieselben Organe, deren Eisengehalt in dem einen Falle die Norm weit überragt, in einem Parallelfalle nur die niedrigsten Normalwerte aufweisen (Immermann). Der Einwand, der besonders im Anfange der Beobachtungen häufig erhoben wurde, dass der erhöhte Eisengehalt der Organe gar nicht die

Folge eines krankhaften Vorganges, sondern die der therapeutischen Einführungen des Metalles sei, ist durch den Tierversuch (Quincke) widerlegt worden und besonders dadurch, dass die Befunde nicht seltener geworden sind, seitdem bei der progressiven perniciösen Anaemie von einer Eisentherapie so gut wie gar nicht mehr die Rede ist.

Einen gegen die Norm gesteigerten Eisengehalt finden wir bei der progressiven perniciösen Anaemie zunächst in den Organen, welche die Bildungs- oder Untergangsstätten von Blutelementen darstellen und schon physiologisch einen beträchtlichen Gehalt an Eisen besitzen: in der Milz, im Knochenmark, in den Lymphdrüsen und im ganz besonders hohen Grade in der Leber. Ferner wird Eisen an Stellen nachweisbar, wo es normaler Weise nicht gefunden wird: in den Drüsenzellen der Niere und des Pancreas.

Die Differenz zwischen dem physiologischen und dem bei progressiver perniciöser Anaemie gefundenen Eisengehalt ist nach Quincke's Zusammenstellung (vgl. „Eisentherapie“) am grössten in der Leber; unter normalen Verhältnissen fanden sich in 100 *gr* Trockensubstanz derselben 81·6 *mgr*; Fälle von progressiver perniciöser Anaemie wiesen Steigerungen dieses Wertes auf bis zu 1900 *mgr* (Stühlen). Die mikroskopische Untersuchung zeigte, dass die vermehrte Eisenanhäufung in feinen Körnchen in den peripherischen Teilen der Leberläppchen, und zwar sowohl in den Leberzellen als in den Capillaren erfolgt.

Die **Musculatur** des Stammes und der Extremitäten zeigt nach Eichhorst ebenso wie alle anderen Organe eine hochgradige Blässe, während H. Müller ausdrücklich ihre „gute Farbe“ im Gegensatze zu der Blässe der übrigen Organe feststellt. Im umgekehrten Sinne besteht ein Gegensatz zwischen den Beobachtungen dieser beiden Autoren bezüglich der mikroskopischen Untersuchungen. Eichhorst fand die makroskopisch sehr blasse Musculatur in ihrer Structur vollständig normal; während Müller in den Muskeln von guter Farbe ausgesprochene Verfettung der Fibrillen fand. Am stärksten war diese Degeneration in den Muskelfibrillen des Zwerchfells und der Intercostalmuskeln, wo sich die Querstreifung vollständig verwischt hatte.

Wenn Eichhorst, einem Gedankengange Traube's folgend, darauf hinweist, dass die Verfettung der Musculatur, wenn sie überhaupt gefunden wurde, am stärksten in den Muskeln auftritt, deren unaufhörliche Thätigkeit für das Leben notwendig ist, d. i. in der Zwerchfell- und der Zwischenrippenmusculatur, so sei im Zusammenhange hiermit der Befund von E. Fränkel erwähnt, welcher in einem Falle von progressiver perniciöser Anaemie die Muskeln im allgemeinen normal, dagegen die Augenmuskeln und das Herz in schwerer Verfettung fand. Ihr Aussehen war lehm-

farbig, ihre Querstreifung fast gänzlich verschwunden, und reichlich liessen sich Fett und Pigment in und zwischen den Primitivbündeln nachweisen. Wenn auch die Functionen der Augenmuskeln nicht eine Bedingung für das Fortbestehen des Lebensprocesses darstellt, so ist es doch zweifellos, dass sie selbst in Zuständen höchster Schwäche, in denen der Kranke auch die geringste Thätigkeit aller willkürlichen Musculatur vermeidet, immer noch verhältnismässig viel beansprucht werden.

Die oben erwähnte Pigmentablagerung zwischen den Bündeln der Musculatur finden sich vielfach als Reste älterer Haemorrhagieen; auch frische Blutungen werden zuweilen hier angetroffen (Stricker u. a.).

Eine ganz hervorragende Stellung nehmen die anatomischen Veränderungen des **Herzens** ein. Dass auch bei diesem Organe die Fettauflagerung erhalten ist, und dass in dem Pericard, in der Musculatur, sowie in dem Endocard Blutextravasate wie in allen anderen Organen gefunden werden, sei nur kurz erwähnt; das allergrösste Interesse hat seit Beginn der der progressiven perniciösen Anaemie gewidmeten Studien die Fettdegeneration des Myocardiums erregt. Die grundlegenden anatomischen Untersuchungen, deren Resultate durch die späteren kaum noch um Wichtiges ergänzt werden konnten, verdanken wir Ponfick.

Auf dem Durchschnitte sieht man die Musculatur des Herzens sehr blass in allen Abstufungen zwischen einem blassen Braunrot bis zur Lehmfarbe. Dadurch, dass bei demselben Herzen diese verschiedenen Abstufungen nebeneinander vorkommen, und zwar in der Art, dass die helleren Stellen als Flecken oder Streifen in die weniger entfärbte Hauptmasse des Muskels eingesprengt erscheinen, gewinnt das ganze Organ ein höchst charakteristisches Aussehen. Je heller die Stellen sind, um so stärker erweisen sie sich unter der Controle des Mikroskops fettig degeneriert, derart, dass in den höchsten Graden zwar noch die fibrilläre Anordnung, aber nichts mehr von Querstreifung und Muskelkernen erkennbar ist; statt dessen finden sich, wie Perlen an einer Schnur aufgereiht, feinste Fetttröpfchen. An den makroskopisch dunkleren Stellen zeigt sich auch die Muskelstructur besser erhalten; die Querstreifung ist noch zu erkennen, wenn auch leichte Trübungen sich schon bemerkbar machen. Vereinzelte Partieen können noch völlig normal sein.

Die Verteilung der verschiedenen Stufen der Degeneration weist eine sehr bemerkenswerte Gesetzmässigkeit auf: die Verfettung ist am stärksten ausgesprochen in den Papillarmuskeln des linken Herzens, dann folgen die des rechten, dann die Wandmusculatur des linken und rechten Ventrikels und die Trabekeln des linken und rechten Vorhofes.

Diese Entartung des Herzens wird fast in jedem Falle von progressiver perniciöser Anaemie gefunden, so dass seit Biermer sie als eines der

Cardinalsymptome des gesamten Bildes gilt. Aber vereinzelte Beobachtungen sind zu erwähnen, in welchen sie vermisst wurde, trotzdem nach dem klinischen Verlauf und dem übrigen anatomischen Befunde man gar nicht Anstand zu nehmen hatte, die Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie aufrecht zu erhalten. Über solche Fälle berichten Litten, H. Müller, des weiteren Stricker, Quincke, Laache.

Wenn also einerseits die Herzverfettung nicht als ein absolut constanter Befund der progressiven perniciösen Anaemie gelten kann, so ist andererseits noch einmal daran zu erinnern, dass auch bei anderen anaemischen Zuständen, z. B. den acuten posthaemorrhagischen, ganz übereinstimmende Veränderungen vorkommen.

Das Herz im ganzen ist gewöhnlich von normaler Grösse oder ein wenig kleiner; zuweilen findet sich der rechte Ventrikel im geringen Grade erweitert; geringe Hypertrophieen beider Kammerwände erwähnt Eichhorst.

Die Consistenz des Muskels ist entsprechend der Verfettung weicher als die eines normalen.

Die Herzklappen werden normal gefunden; auch in den Fällen, wo ein diastolisches Geräusch gehört wurde, fanden sich die Klappen intact (Biermer), so dass damit der Beweis geliefert ist, dass auch ein diastolisches Geräusch accidentell sein kann. Als zufälliges Zusammentreffen ist der Befund einer Mitralinsufficienz, welchen Schauman notiert, zu bezeichnen; zu erwähnen ist hier ferner eine von Matterstock in einem Falle von progressiver perniciöser Anaemie gefundene Missbildung der Mitralklappe, bei welcher die Spitzen der Segel durch eine feine Brücke verbunden waren; in diesem Falle war das bei Lebzeiten gehörte diastolische Geräusch zweifellos auf das abnorme anatomische Verhalten zu beziehen.

Die grösseren Gefässe sind nach den übereinstimmenden Angaben aller Obductionsberichte von typischen Veränderungen frei; dagegen finden sich öfters Verfettungen der kleinen Arterien und der Capillaren, besonders des Gehirns, welche zweifellos für die zuweilen auftretenden umfangreicheren Apoplexieen verantwortlich zu machen sind; die kleineren Haemorrhagieen kommen auch ohne eine nachweisbare Verfettung der Gefässe zu stande. Für diese Fälle nehmen wir mit Cohnheim an, dass unter dem Einflusse der verschlechterten Blutbeschaffenheit Veränderungen der Gefässwände entstehen, welche wir mit unseren Hilfsmitteln heute noch nicht nachweisen können.

Die **Nieren** sind von äusserster Blässe, bieten aber sonst dem blossen Auge keine Abnormität dar. Die Kapsel ist leicht abziehbar, die Oberfläche glatt. In den von Fr. Müller beschriebenen Fällen, bei

denen er einen Zusammenhang der progressiven perniciösen Anaemie mit Syphilis anzunehmen geneigt ist, fanden sich die für Syphilis charakteristischen tiefen Narbeneinziehungen der Oberfläche. — Mikroskopisch lassen sich zuweilen (Ponfick, Eichhorst) Verfettungen der secernierenden Epithelien, sowie eine körnige Eisenablagerung in stärkerem Masse nachweisen. In einem von Krebs mitgeteilten Falle zeigten die secernierenden Nierenepithelien ebenso wie die der Leber und Darmzotten Amyloidentartung.

In den übrigen Partieen des Urogenitalapparates werden, von Haemorrhagien abgesehen, bemerkenswerte Veränderungen nicht gefunden.

Bezüglich der **Respirationsorgane,** welche auch klinisch eine so geringe Rolle in der progressiven perniciösen Anaemie spielen, sind zunächst ebenfalls seltenere Haemorrhagieen im Parenchym der Lunge (Schumann), häufiger auf der Pleura zu erwähnen. Hervorzuheben ist eine Beobachtung Eichhorst's, deren Kenntnis unter Umständen zur Lösung diagnostischer Schwierigkeiten beitragen könnte, dass er die Flüssigkeit eines bestehenden Hydrothorax dreimal deutlich sanguinolent, einmal ausgesprochen icterisch fand.

Den **Verdauungsorganen** eines an progressiver perniciöser Anaemie Verstorbenen wenden gerade in neuester Zeit die Anatomen ihr ganz besonderes Interesse zu, und diesem verdanken wir eine grössere Bereicherung unseres Wissens auch über die Ätiologie und die Pathogenese der Krankheit.

Zunächst finden sich neben grosser Blässe Ecchymosen der Schleimhaut in den verschiedenen Abschnitten des Verdauungstractus; Quincke beschreibt in einem Falle eine beträchtliche ödematöse Durchtränkung der Magenschleimhaut.

Auf Veränderungen der Magendrüsen, und zwar Verfettungen, bei schwerer Anaemie hat wohl zuerst Ponfick (1873) aufmerksam gemacht. In seiner 1875 erschienenen Dissertation beschrieb Schumann einen Fall von progressiver perniciöser Anaemie, in dem die Magenschleimhaut fast völlig ihres Epithels beraubt und die Magendrüsen an Zahl sehr gering und wenig entwickelt waren; ferner fanden sich neben zahlreichen kleinen Haemorrhagieen eine Wucherung des Bindegewebes, geringe fettige Entartung in der Muscularis, sowie der Blutgefässe der Magenwandung. — Es bietet dieser Fall also schon ein Bild von den Veränderungen, welchen später ausgezeichnete Forscher so reiche Arbeit gewidmet haben. Zunächst ist Quincke's Beobachtung zu erwähnen, die zwar erst 1876 erschien, deren Sectionsprotokoll (Fall 6) aber schon vom Februar 1875 stammt, und in welchem er eine sehr dünne, blasse, an Drüsen sehr

verarmte Magenschleimhaut beschreibt. Diese atrophischen Veränderungen sprach Quincke schon damals als den Ausgangspunkt der progressiven perniciösen Anaemie in diesem Falle an. Eine grosse Zahl von einzelnen Beobachtungen folgten und ergänzten Quincke's Berichte, vor allem auch durch gleichsinnige Beobachtungen im Bereich des Darmes; in neuerer Zeit haben namentlich Ewald, Martius, Koch in umfassender Weise diese Verhältnisse studiert und beschrieben.

In den allerschwersten Fällen findet sich die Schleimhaut fast ganz faltenlos glatt, in ihrer Dicke ganz erheblich reduciert. Sie betrug in einem Falle von Martius durchschnittlich kaum 1 *mm.* Ebenso kann an der Submucosa und an der Muscularis schon makroskopisch die starke Verdünnung erkannt werden. Ganz entsprechende Verhältnisse kann der Darm in allen seinen Abschnitten vom Duodenum bis zum Kolon zeigen.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt in gleicher Weise an der Schleimhaut des Magens und des Darmes eine starke Wucherung des interglandulären Gewebes, das in früheren Stadien der Entartung durch grossen Reichtum an Rundzellen sich auszeichnet, in den späteren und Endstadien aber sehr zellenarm und faserig ist. Je weiter die Wucherung dieses Gewebes vorgeschritten ist, umsomehr ist der drüsige Anteil der Schleimhaut verdrängt; und wenn in mittelschweren Graden der Veränderung, besonders in den tieferen Schichten der Mucosa noch ziemlich zahlreich vereinzelte Drüsen und Drüsenreste sich fanden, so führt der Process in den schwersten zu einem völligen Schwund des glandulären Anteiles. Nur kleine, in das Bindegewebe eingebettete Hohlräume, welche einen feinkörnigen Detritus enthalten und wohl den ehemaligen Drüsenausführungsgängen entsprechen, geben noch eine Andeutung von der ehemaligen Structur des Gewebes (Martius).

Indem hier von der Darstellung weiterer Einzelheiten abgesehen werden muss, sollen nur noch zwei interessante Befunde hervorgehoben werden, welche nur in der atrophischen Magenschleimhaut, nicht in der des Darmes, beobachtet worden sind. Lubarsch fand in allen von ihm untersuchten Fällen im interstitiellen Gewebe zahlreiche eosinophile Zellen, eine Beobachtung, welche an die von Hammerschlag bei seinen Untersuchungen über Magenkrebs erinnert. Lubarsch und Koch fanden ferner in das interglanduläre Gewebe eingebettet rundliche, zuweilen auch zackige Körper von der Grösse eines eosinophilen Granulum bis zu der doppelten Grösse einer Epithelzelle. Bei starker Vergrösserung erkennt man, dass die grösseren unter ihnen nicht homogen, sondern aus vielen kleinen Elementen zusammengesetzt sind. Sie färben sich bei Biondi'scher Färbung mit Säurefuchsin. Koch sieht in ihnen zusammengesinterte rote Blutkörperchen, Lubarsch dagegen zu kleineren und grösseren Klümpchen zusammengeflossene acidophile Gra-

nula. Beide Autoren stimmen darin überein, diese Gebilde wegen ihres regelmässigen Vorkommens als pathognomonisch für die Atrophie der Magenschleimhaut zu bezeichnen. Die von Sasaki beschriebenen „hyalinen Körperchen“ sind wohl mit diesen Elementen identisch.

Aber nicht nur die eigentliche Mucosa, sondern auch die anderen Schichten und Bestandteile der Magen- und Darmwandungen können von den degenerativen Vorgängen betroffen werden. Wohl zuerst hat Jürgens auf eine fortschreitende Entartung der motorischen Nervenelemente des Darmes und der gesamten Musculatur aufmerksam gemacht; denselben Befund erhob Sasaki, und Blaschko beschrieb eine extreme Degeneration sowohl des Auerbach'schen als des Meissner'schen Plexus. Schon makroskopisch lässt sich eine erhebliche Verkleinerung des Dickendurchmessers der Muscularis des Darmes in solchen Fällen erkennen. Diese Befunde haben natürlich den Anstoss zu der Theorie gegeben, dass für gewisse Fälle der progressiven perniciösen Anaemie die erste Ursache in der Zerstörung der nervösen Darmelemente liege; diese führe notwendig zu bedeutenden Functionsstörungen des Darmes, aus welchen die schwere Anaemie sich nach den bekannten Gesichtspunkten ableiten lasse. Gegen die primäre Natur der Nervendegeneration scheint aber die von Sasaki in einem seiner Fälle gemachte Beobachtung zu sprechen, dass bei einer mehr inselartigen Affection des Darmes auch die Veränderungen des Nervenapparates nicht über die Stelle der allgemeinen localen Veränderungen hinausging.

Diese Degeneration der Magendarmwandungen, für welche Jürgens den Namen „Atrophia gastrointestinalis progressiva“ vorgeschlagen hat, und für deren Endstadien der von Ewald gewählte Ausdruck „Anadenia“ bezeichnend ist, bedeutet aber keineswegs einen für die progressive perniciöse Anaemie specifischen Vorgang, denn zahlreiche Fälle sind ganz frei von diesen Veränderungen. Ein wie grosser Procentsatz aller Fälle die Magendarmveränderungen aufweist, darüber liegen ausreichende Beobachtungen nicht vor; anscheinend finden sie sich aber in der überwiegenden Mehrzahl.

Andererseits sind hochgradige Atrophie des Magens und Darmes mehrfach auch in Krankheitszuständen beschrieben worden, welche von der progressiven perniciösen Anaemie durchaus zu trennen sind. Z. B. beschreiben Fenwick in zahlreichen Fällen von Mammacarcinom, Kussmaul und Maier in einem Falle von chronischem Saturnismus, hochgradige Atrophie der Magen- und Darmschleimhaut, und für eine Reihe anderer Krankheitszustände haben zuverlässige Autoren dieselben Veränderungen angegeben.

Wenn durch diese Zusammenstellung die Anschauung von der Specifität des Magendarmprocesses für die progressive perniciöse Anaemie

sehr gefährdet erscheint, so bliebe für die Annahme noch Raum, dass die tiefgreifende Zerstörung des Darmtractus und die unabweislich daraus folgenden Ernährungsstörungen die Ursache der progressiven perniciösen Anaemie, wenigstens für eine besondere Gruppe von Fällen bildet. Fast alle Autoren, welche die Atrophie beobachteten, sahen in ihr die Ursache für die bei Lebzeiten vorhandene Anaemie; so Fenwick, Kussmaul und Maier u. a., für die ausgesprochen secundäre Anämie, Quincke, Martius u. a. für die essentielle Anaemie.

An anderer Stelle dieses Buches ist darauf hingewiesen, welche Schwierigkeiten der Erklärung anaemischer Zustände aus Störungen der Ernährung sich noch entgegenstellen. Da nachgewiesen worden ist, dass die quantitative Unterernährung jedenfalls nicht und die qualitative Unterernährung nur unter sehr bestimmten Bedingungen zur Anaemie führen, wurden toxische, durch die Verdauungs- und Resorptionsstörungen ausgelöste Processe innerhalb des Darmtractus für die Entstehung der Anaemie verantwortlich gemacht. Man stellte sich also die Genese so vor: der primäre Vorgang ist die Atrophie der Magendarmschleimhaut; hieraus resultieren schwere Störungen der Resorption etc., und diese haben die schwere Anaemie zur Folge. (Martius legt übrigens nur der Atrophie des Darmes, nicht der des Magens entscheidende Bedeutung bei.)

Diese glatte Rechnung stimmt aber nicht mit den sehr eingehenden Untersuchungen Koch's aus dem Berliner pathologischen Institut. In den von diesem Autor untersuchten 5 Fällen von progressiver perniciöser Anaemie hatte die Krankheit selbst, nicht eine Complication, den Exitus herbeigeführt; wären die Beziehungen zwischen Anaemie und Darmatrophie so wie oben entwickelt, so hätte auch in allen Fällen eine Magendarmatrophie höchsten Grades sich finden müssen. Koch weist aber ausdrücklich darauf hin, dass in drei von seinen Fällen die Schleimhaut des Darmes nur in ganz geringem Masse von der Atrophie ergriffen war. Damit erscheint die Lehre von der primären Natur der Intestinalerkrankung und der secundären Natur der schweren Anaemie erschüttert. — Auch eine interessante klinische Beobachtung bildet einen schwerwiegenden Einwand gegen diese Anschauung. Schauman untersuchte 16 Personen, welche vor längerer Zeit, zum Teile schon einige Jahre vorher von einer Bothriocephalus-Anaemie geheilt worden waren und sich in bestem Gesundheitszustande befanden; bei 10 unter ihnen fand er, dass der Magensaft keine freie Salzsäure enthielt. Wäre die Magenerkrankung die Ursache der schweren Anaemie, so hätten doch zunächst die Symptome der ersteren schwinden müssen, ehe die letztere weichen konnte.

Nach dem bis heute vorliegenden Materiale ist die Fragestellung nur noch die, ob die progressive perniciöse Anaemie der Boden ist, auf

welchem die Magendarmatrophie erwächst, oder ob die Anaemie und die Intestinalerkrankungen einander coordiniert sind, beide die Folgen ein und derselben uns noch unbekannten Ursache. In dieser Richtung könnte vielleicht gerade die Form der progressiven perniciösen Anaemie mit bekannter Ursache aufklärend wirken. Schauman in seiner Monographie über die Bothriocephalus-Anaemie berichtet leider nur über makroskopische Untersuchungen des Darmes, wonach allerdings einige Male die Darmwand erheblich dünner war als normal; dagegen fand Eckert in einem Falle von Bandwurmanaemie sowohl die Magen- als die Darmschleimhaut atrophisch. Jedenfalls sind bisher nur in einem geringen Teile der zur Obduction gelangten Fälle von Bothriocephalus-Anaemie schwere Magendarmveränderungen gefunden worden, in der Mehrzahl der Fälle zeigte sich trotz der schweren Blutarmut der Darmcanal frei von gröberen Veränderungen. Stellen wir diesen Erfahrungen die Beobachtungen gegenüber, dass, wie schon oben hervorgehoben, ganz ähnliche Darmläsionen bei anderen Erkrankungen ohne schwere Anaemie gefunden wurden, so bleibt nur noch für die Annahme einer coordinierten Stellung beider Symptome, der Anaemie und der Atrophie, Raum.

Diese Erörterungen erinnern an die über das Verhältnis der Rückenmarksveränderungen zu der progressiven perniciösen Anaemie (s. S. 138), und man kann für die Anaemie, die Darmatrophie und die spinale Degeneration dieselbe Ursache annehmen. Nach welchen Gesetzen ein und dieselbe Schädlichkeit bald die eine, bald die andere Läsion, bald alle gemeinschaftlich hervorruft, darüber wissen wir vorläufig nichts.

Zum Schlusse dieser Auseinandersetzungen möchte ich noch darauf hinweisen, dass die anatomischen Veränderungen im Bereiche des Darmes den bei Lebzeiten beobachteten Verdauungsstörungen in manchen Fällen nicht parallel sind. So berichtet Quincke, dass für intensive Krankheitssymptome von Seiten der Verdauungsorgane keine aequivalenten anatomischen Veränderungen zu finden waren, und umgekehrt zeigten Fälle von Eisenlohr und Martius bei Lebzeiten fast gar keine Störungen der Verdauung und ziemlich guten Ernährungszustand, während die Section die schwerste Atrophie der Darmwandung aufdeckte. — —

Nothnagel beobachtete in einem Falle von progressiver perniciöser Anaemie eine starke Reduction der Schleimhaut und Schwund der Magendrüsen, welche mit einer enormen Verdickung der Magenwandung durch Bindegewebswucherung verbunden war. Die starren Wandungen, die unter dem Messer knirschten, umschlossen ein Lumen, welches nur etwa dem einer grossen Birne entsprach. —

Schon in dem Abschnitte über die Pathogenese der progressiven perniciösen Anaemie habe ich ferner einige Fälle von progressiver perni-

ciöser Anaemie erwähnt, in denen bei der Obduction frühe Stadien eines Carcinoms sich fanden. Über die Deutung dieser Befunde s. S. 105.

In einer ziemlich grossen Zahl von Fällen, welche sonst nichts besonders Charakteristisches, namentlich auch keinen Milztumor darboten, fanden sich die Mesenterialdrüsen geschwollen (Eichhorst, Quincke u. v. a.). Nach des erstgenannten Autors mikroskopischen Untersuchungen erwiesen sich die Schwellungen als eine reine Hyperplasie; nur in einem Falle waren die geschwollenen Drüsen im Centrum käsig entartet. Welche Beziehungen diese Lymphdrüsenschwellungen zu dem Krankheitsprocesse haben, ob sie lediglich mit localen Störungen im Darmtractus im Zusammenhange stehen oder mit der gestörten, beziehungsweise abnormen Function des Knochenmarkes, ist nicht zu entscheiden. In dem Blutbefunde ist für eine erhöhte Thätigkeit der Lymphdrüsen bezüglich der Production von Lymphzellen kein Anhaltspunkt gegeben.

Die anatomischen Erscheinungen von Seiten der **Leber** sind sehr wechselnde; in einem Teile der Fälle sticht dieses Organ gerade durch seine fast normale rotbraune Färbung vor allen anderen hervor. Die zuweilen vorkommende Vergrösserung haben Gilbert und Garnier in drei Fällen von progressiver perniciöser Anaemie mikroskopisch analysieren können und als wahre Hypertrophie des Organs erkannt. Sehr häufig aber ist die Leber blass, auch etwas verkleinert, lehmfarben. Schon Ponfick hat auf die Teilnahme der Leber an den allgemeinen Verfettungsvorgängen hingewiesen, welche, schon makroskopisch erkennbar, unter dem Mikroskop als in den Secretionszellen und auch an den Gefässzellen etabliert sich erweisen. Amyloid der Leberzellen hat Krebs in einem Falle von progressiver perniciöser Anaemie beschrieben. — Über den Eisengehalt der Leber s. S. 141 bei der allgemeinen Darstellung der Siderosis.

Die **Milz** wird in Bestätigung der klinischen Untersuchungen entweder normal gross oder kleiner als normal gefunden; in selteneren Fällen wird eine geringe, derbe Vergrösserung constatiert; erhebliche Vergrösserungen bis zum Doppelten des Normalen haben Wilks und Rosenstein, letzterer in einem nach Typhus abdominalis entstandenen Falle, berichtet. Es folgt daraus, dass sehr erhebliche Milztumoren, wie sie zuweilen als Befunde bei der progressiven perniciösen Anaemie erwähnt werden, entweder nur ein zufälliges Zusammentreffen bilden oder aber zu einer anderen Auffassung des Krankheitsfalles Veranlassung geben. — Dass dieses Organ an der Siderosis erheblichen Anteil hat, ist

oben erwähnt. — Im übrigen weist die mikroskopische Untersuchung einer vergrösserten Milz eine einfache Hyperplasie nach.

Die Veränderungen der centralen und peripherischen Teile des **Nervensystems** sind nach den mitgeteilten klinischen Befunden von hervorragendem Interesse. Die makroskopischen Untersuchungen haben schon den ersten Beobachtern ein Material geliefert, zu dem die späteren nur wenig hinzufügen konnten; diesen blieb es vorbehalten, durch das mikroskopische Studium der Veränderung eine Reihe wertvoller Ergebnisse zu erzielen.

Zunächst fällt der hervorragende Anteil auf, welchen das Gehirn und die Hirnhäute an der allgemeinen haemorrhagischen Diathese hat. Die Dura mater zeigt, wie schon Sectionsberichte von Biermer, H. Müller, Eichhorst u. a. lehren, besonders auf der der Arachnoidea zugewandten Fläche sehr reichliche Blutextravasate grösseren oder geringeren Umfanges. Diese Extravasate organisieren sich und bilden sehr feine, durchsichtige Membranen, welche nach H. Müller aus einem zarten Netz von Faserstoff bestehen und mit den Resten der Haemorrhagieen durchsetzt sind. Ihre Ausdehnung ist eine sehr verschiedene, unter Umständen können sie die ganze Gehirnconvexität überziehen. Zu eben solchen Extravasaten und Membranbildungen kommt es auf der Aussenseite der Pia.

Die anatomische Untersuchung des Gehirns ergab in der überwiegenden Mehrzahl der in der Litteratur beschriebenen Fälle ausser der Anaemie keine Abnormität. Biermer, H. Müller, Schüle haben zum Teile in Fällen, welche bei Lebzeiten keine ausgesprochenen cerebralen Symptome dargeboten hatten, an vielen Präparaten kleine Blutextravasate gefunden. Birulja hat zuerst über mikroskopische Untersuchungen des Gehirns aus einem Falle von progressiver perniciöser Anaemie berichtet. Er fand ebenfalls zahlreiche, überallhin verstreute Blutextravasate, ausserdem zahlreiche Rundzellen in der Umgebung der Haemorrhagieen und in den Präparaten aus der Hirnrinde, auch in den pericellulären Räumen der Nervenzellen. Diese selbst erschienen sowohl in der Hirnrinde als auch im verlängerten Mark und Kleinhirn verändert; die Veränderungen bestanden in Pigmentanhäufung, Vacuolisation, Schwellung und Abnahme der Tinctionsfähigkeit durch Carmin.

Dies sind die spärlichen in der Litteratur über anatomische Veränderungen im Gehirn niedergelegten Befunde; doch ist zu bemerken, dass in vielen Fällen eine Untersuchung des Gehirns bisher nicht vorgenommen wurde, dass ferner bisher auch nicht in dem Umfange wie am Rückenmark die verfeinerten Methoden nach Marchi und Nissl Anwendung gefunden haben. Man darf hoffen, dass die noch vorhandenen Lücken auf diesem Wege bald ausgefüllt werden werden.

Die anatomischen Veränderungen im Rückenmark bei der perniciösen Anaemie sind sehr vielgestaltig; im allgemeinen zeigen sich Degenerationen mit Vorliebe in den oberen Markabschnitten, besonders im Hals- oder Brustmark; seltener ist das Lendenmark ergriffen. Andererseits finden sich die Läsionen auch durch die ganze Länge des Markes hindurch.

Zunächst kommen auch im Verlaufe der Medulla spinalis, ebenso wie im Gehirn Haemorrhagieen vor, die wohl der allgemeinen Neigung der perniciösen Anaemie zu Blutungen entsprechen. Eisenlohr fand zahlreiche capilläre Blutungen in der grauen Substanz des Rückenmarkes; Teichmüller sah in einem Falle sowohl in der weissen als in der grauen Substanz des Brustmarkes kleinere und grössere Haemorrhagieen mit consecutiver Wucherung der Glia. Immerhin sind die Fälle von Rückenmarkshaemorrhagieen unter den beschriebenen eine grosse Seltenheit; es ist auch zu betonen, dass sie sich völlig unabhängig von anderen Degenerationen finden, so dass sie keineswegs, wie z. B. Teichmüller wollte, als Ausgangspunkt für die viel häufiger beobachteten degenerativen Processe angesehen werden dürfen.

Auch anatomische Veränderungen in der grauen Substanz spielen eine verhältnismässig geringe Rolle. Dieselben können selbst bei sehr ausgedehnten Zerstörungen in der weissen gänzlich fehlen oder sehr gering sein. Rothmann sah einen fast völligen Schwund der markhaltigen Fasern in den Vorderhörnern; die Clarke'schen Säulen, die Ganglienzellen der Vorderhörner fand er dabei intact. In Fällen von Boedeker und Juliusburger, Brasch zeigten sich die Veränderungen der Nissl-schen Zellkörperchen, eine geringe Schwellung des Kernkörperchens und eine auffällig starke Pigmentierung.

Die wichtigsten, weil häufigsten und ausgedehntesten Veränderungen betreffen die weisse Substanz des Markes. Den Ausgangspunkt für alle hier etablierten Degenerationen bilden kleinste Herde, die, zumeist in der Umgebung von Gefässen gelegen, eine eng begrenzte Entartung der Nervenfasern zeigen, oft auch schon die secundäre Wucherung des Nervenbindegewebes darbieten. Diese kleinen Herde pflegen zu grösseren Plaques zusammenzufliessen. Weitere Zerstörungen kommen dann dadurch zu stande, dass die von den Herden betroffenen Nervenbahnen in der gegebenen Richtung secundär degenerieren. Dadurch, dass die langen Bahnen im Rückenmarke zusammen liegen, entstehen bei erheblichen Graden der Degeneration Bilder, welche combinierten Strangerkrankungen gleichen. Die Genese der Veränderungen aus Herden bewirkt aber, dass die Veränderungen sich in keinem Falle streng an die Strangsysteme halten. Man findet diese scheinbar strangförmigen Entartungen in überwiegendem Masse in den Hintersträngen, welche wohl in keinem Falle der Rückenmarkserkrankung gänzlich unversehrt sind; dagegen

ist die Herdbildung im Bereiche anderer Stränge eine sehr wechselnde, und die Betheiligung der Seiten- und Vorderstränge ist eine in den weitesten Grenzen schwankende.

Schliesslich sind noch die an den Gefässen der weissen und grauen Substanz beobachteten Veränderungen (Minnich, Nonne u. a.), die möglicherweise für die Genese der Herdaffection von Bedeutung sind, zu erwähnen. Die genannten Forscher fanden teils die Lumina der Gefässe erweitert, teils die Wandungen verdickt, beziehungsweise hyalin entartet. Die Verdickung der Wandungen fanden Jacob und Moxter so stark, dass das Lumen der Gefässe dadurch zum Verschwinden gebracht war.

Die peripherischen Nerven werden von den meisten Untersuchern als völlig intact geschildert. v. Noorden berichtet jedoch über mikroskopische Untersuchungen der beiden Nervi crurales, tibiales und peronei eines Falles von perniciöser Anaemie, bei dem ausgedehnte Rückenmarksveränderungen gefunden wurden. Die Nervi peronei waren normal; die beiden anderen Nervenpaare zeigten jedoch etwa zwei bis drei Fünftel der einzelnen Nervenbündel degeneriert: die Markscheiden waren aufgequollen und zerfielen in unregelmässige Schollen. Der Axencylinder lag unversehrt zwischen den zerfallenen Markmassen. Die Kerne der Markscheiden waren kaum vermehrt, Gefässe und Bindegewebe ohne deutliche Veränderungen. (Sichere klinische Erscheinungen einer peripherischen Erkrankung waren in diesem Falle nicht beobachtet worden.)

Bezüglich der bei der Leiche gefundenen Veränderungen des **Auges** ist zu dem im klinischen Teile Gesagten nichts Wesentliches hinzuzufügen. Die Section bestätigt vollständig den Augenspiegelbefund. Die mikroskopische Untersuchung der Retinaveränderungen hat zu divergierenden Anschauungen geführt; Horner fasste die im Centrum der kleinen Extravasate allmählich entstehenden weissen Verfärbungen als Zeichen der Resorption auf; Manz gab an, dass dieselben durch eine Ansammlung von Rundzellen bedingt seien; Uhthoff sieht in ihnen den Ausdruck einer wahren Retinitis. — Eichhorst wies nach, dass die Blutaustritte in der Netzhaut zum Teile durch Vermittlung aneurysmatischer Erweiterungen und nachfolgender Ruptur der Gefässwände zu stande kommen, dass aber auch zweifellos ein Teil der Haemorrhagieen lediglich durch Diapedesis zu erklären ist. — E. Fraenkel fand in einem Falle eine hochgradige fettige Entartung sämtlicher Augenmuskeln; in und zwischen den Primitivbündeln derselben liess sich auch reichliche Anhäufung von Pigment nachweisen.

Pathologisch-anatomische Befunde des Gehörorgans beziehen sich ebenfalls auf Haemorrhagieen. Habermann fand solche im rechten

Ohre eines an progressiver perniciöser Anaemie Verstorbenen; die Extravasate waren in die Schnecke, den Vorhof, die Bogengänge und auch zwischen die Nervenfasern und Ganglienzellen der einzelnen Bezirke eingedrungen. Die Gefässe im Bereiche der Blutungen zeigten keine Ausbuchtungen, wie solche bei der Erkrankung der Netzhaut gefunden werden, also erfolgt hier der Blutaustritt wohl nur per diapedesin.

In der Litteratur sind einige Fälle progressiver perniciöser Anaemie beschrieben, bei denen Veränderungen des **Skeletts** gefunden worden sind. Am bekanntesten ist ein häufig citierter Fall von Fede. Er betraf eine schwere Anaemie, als deren Ursache multiple Tumoren der Köpfe der dritten bis neunten Rippe, mit Veränderungen des Knochenmarkes, sich fanden. Da eine eingehende Blutanalyse nicht vorliegt, lässt sich gar nicht mehr beurteilen, ob dieser Fall nach unseren heutigen Ansprüchen der progressiven perniciösen Anaemie zugerechnet werden dürfte.

E. Grawitz erwähnt in einem neueren Aufsatze einen Fall von schwerer Anaemie nach Syphilis, den er als ein Frühstadium von progressiver perniciöser Anaemie aufzufassen geneigt ist, und in welchem er durch Röntgenstrahlen Verdickungen beider Tibiae und Femora nachwies. Die Berechtigung, diesen Fall der progressiven perniciösen Anaemie zuzurechnen, erscheint mir aber auf Grund der mitgeteilten Blutbefunde keineswegs gegeben.

Eine eingehende Besprechung darf in der pathologischen Anatomie der progressiven perniciösen Anaemie **das Knochenmark** beanspruchen, dessen Bedeutung als blutbildendes Organ schon in Theil I gewürdigt worden ist.

Der erste Autor — von einigen unvollständigen Angaben mehrerer Vorgänger abgesehen — welcher mit aller Schärfe Veränderungen des Knochenmarkes bei der progressiven perniciösen Anaemie beschrieb und als ein höchst bedeutungsvolles Zeichen dieser Krankheit erkannte, war Cohnheim. In seiner berühmten Arbeit aus dem Jahre 1876 erwähnt er einen Fall von progressiver perniciöser Anaemie, bei dessen Section sich das Fettmark der grossen Röhrenknochen durch eine Himbeergelée ähnliche Masse ersetzt fand. Die nähere Untersuchung derselben ergab, dass sie dem normalen Mark spongiöser Knochen entsprach. Durch die mikroskopische Untersuchung stellte Cohnheim fest, dass dieses Mark fast völlig frei war von Fettzellen, und dass es ungefähr zu gleichen Teilen, erstens aus farblosen Zellen sehr verschiedener Grösse, zweitens aus haemoglobinhaltigen Zellen bestand. Von den letzteren hatte ein Teil genau das Aussehen der normalen roten Blutkörperchen, andere wichen

von diesen ab durch ungemeine Ausdehnung ihres Durchmessers, und eine grosse Zahl, besonders der grossen Erythrocyten, war kernhaltig.

Diese Entdeckung Cohnheim's regte zahlreiche Arbeiten über dasselbe Thema an (s. Litteratur bei Geelmuyden), welche Cohnheim's Befunde bestätigten, wenn auch über die Deutung derselben sehr bald lebhafte Meinungsverschiedenheiten sich geltend machten. Ob man mit Cohnheim die Veränderungen des Knochenmarkes als den primären Vorgang ansehen sollte, dessen Folge die Anaemie sei, oder ob man nach E. Neumann's Deutung die Knochenmarkveränderung für einen Compensationsversuch des Organismus gegenüber der Anaemie anzusehen habe, bildete im wesentlichen den Streitpunkt der weiteren Erörterungen.

Der Wert der Cohnheim'schen Beobachtung schien dadurch einigermassen beeinträchtigt zu werden, dass eine Umwandlung gelben Fettmarkes in rotes lymphoides Mark von E. Neumann schon 1869 „in chronischen Krankheiten, welche zu allgemeinem Marasmus führen", beschrieben worden war; dass ferner von zuverlässigen Autoren (Laache, Quincke) über Fälle von progressiver perniciöser Anaemie berichtet wurde, in welchen diese Umwandlung nicht geschehen war. Damit erschien die Lehre von der essentiellen Bedeutung dieser Veränderungen für die progressive perniciöse Anaemie erschüttert.

Geelmuyden zeigte nun, dass zwar nicht die Umwandlung von Fettmark in lymphoides Mark einen für die progressive perniciöse Anaemie charakteristischen Process darstelle, dass aber der mikroskopische Befund in dem umgewandelten Knochenmark bei der progressiven perniciösen Anaemie sich wesentlich von dem neugebildeten lymphoiden Mark anderer anaemischer oder kachectischer oder fieberhafter Zustände unterscheidet. Das lymphoide Mark der Röhrenknochen in der letzteren Reihe von Zuständen gleicht auch mikroskopisch genau dem physiologischen lymphoiden Mark der Wirbel, des Sternums und der Rippen und besteht aus genau denselben Zellelementen wie dieses: es enthält, von einigen hier nicht in Betracht kommenden Elementen abgesehen, regelmässig kernhaltige rote Blutkörperchen, die sich von den kleinen farblosen Zellen des Markes nur durch den Haemoglobingehalt ihres Protoplasmas unterscheiden; ihre Grösse entspricht der eines normalen roten Blutkörperchens im circulierenden Blute. Wenn sich also in diesen Krankheitszuständen die Umwandlung des Fettmarkes in lymphoides Mark constatieren lässt, so haben wir es mit einer einfachen Steigerung der physiologischen Function des Knochenmarkes zu thun, einem Vorgange, der als ein Reactions- und Regenerationsprocess am einfachsten zu deuten ist.

Hiervon unterscheidet sich das lymphoide Mark der grossen Röhrenknochen bei der progressiven perniciösen Anaemie; während es nämlich zwar bezüglich der übrigen Elemente mit dem physiologischen roten Mark ganz übereinstimmt, zeigen die kernhaltigen roten Blutkörperchen ein davon sehr abweichendes Verhalten. Sie sind erstens von einer abnormen Grösse, welche die der normalen roten Blutkörperchen um das Dreifache ihres Durchmessers übertreffen kann; zweitens geben sie durch ihr auffallend dunkles Aussehen einen besonders hohen Haemoglobingehalt zu erkennen, und drittens neigen sie dazu, statt der rundlichen Form eine ovale anzunehmen. Es zeichnet sich also das an Stelle des Fettmarkes getretene lymphoide Mark der progressiven perniciösen Anaemie durch seinen Gehalt an Megaloblasten aus, d. h. an Zellen, welche dem erwachsenen Organismus fremdartig sind. Selbst wenn also diese Metamorphose des Markes ebenfalls als ein Regenerationsprocess aufgefasst wird, so steht er hinter dem der einfachen Anaemie sehr an Wert zurück.

Hierzu kommen noch einige nicht ausschliesslich der progressiven perniciösen Anaemie angehörige, aber im Vergleiche zur Norm bei ihr besonders stark ausgeprägte Veränderungen, welche eine Steigerung der physiologischen Functionen darstellen: das häufige Vorkommen grosser sogenannter Riesenzellen, welche mehrere, acht, zehn, ja zuweilen noch mehr rote Blutkörperchen in sich eingeschlossen halten, und ferner das vermehrte Auftreten von Pigment in und zwischen den Zellen des Markes; beides Erscheinungen, welche auf eine vermehrte Zerstörung der roten Elemente hinweisen.

Diese Angaben über das Wesentliche der makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen des Knochenmarkes bei der progressiven perniciösen Anaemie bedürfen noch einiger Ergänzungen.

Was zunächst die Ausdehnung der Knochenmarkveränderung im einzelnen Falle betrifft, so liegt dieselbe innerhalb sehr weiter Grenzen. An dem einen Ende der Reihe stehen Fälle, die gewiss zu den Seltenheiten gehören, wie ein von Rindfleisch beschriebener. Hier zeigte sich das gesamte Mark der Röhrenknochen in lymphoides umgewandelt, und die mikroskopische Untersuchung lehrte, dass es sich ausschliesslich aus Megaloblasten zusammensetzte. Einem derartigen Grade der Umwandlungen schliessen sich solche Fälle an, wo zwar das gesamte Fettmark in rotes verwandelt ist, wo aber neben Megaloblasten und Gigantoblasten auch zahlreiche Zellen von normoblastischem Typus sich finden. In der Reihe folgen dann Knochenmarkbefunde mit einem nur teilweisen Ersatz des Fettmarkes durch rotes Mark, wobei auch der relative Gehalt des megaloblastischen Anteiles immer mehr zurückgeht, bis derselbe nur in einigen kleinen Bezirken des gesamten Markes zu finden ist. Die Scala

schliesst ab mit denjenigen Fällen, in denen trotz schwerer Anaemia universalis jede Metamorphose des Fettmarkes ausgeblieben ist (Ehrlich, Geelmuyden, C. S. Engel).

Wenn wir an die Deutung dieser Verhältnisse herangehen, so werden wir mit E. Neumann, wie dies seit der schlagenden Beweisführung dieses Autors allgemein anerkannt ist, die lymphoide Umwandlung des Fettmarkes in anaemischen Zuständen nicht als den primären Krankheitsprocess auffassen, welcher gewissermassen das Wesen der Anaemie darstellt, sondern wir sehen in diesem Vorgange einen Versuch des Organismus, die durch den anaemisierenden Einfluss irgend einer Ursache entstandenen Verluste wieder wettzumachen.

Ebenso wie man vielfach in den verschiedenen klinischen Erscheinungsformen der anaemischen Zustände nur graduelle Unterschiede anerkennen wollte, so wurden auch diese Knochenmarkveränderungen als gradweise verschieden sich gestaltende Reaction auf dieselbe Art von Reizen angesehen (Muir), und man stellte gemeinhin folgende Stufenleiter auf: 1. Alle anaemisierenden Einflüsse regen das normale Knochenmark zu Anstrengungen an, dem vermehrten Blutverbrauch durch erhöhte Blutbildung zu begegnen; dies geschieht durch die Übernahme haematopoietischer Functionen seitens mehr oder weniger grosser, sonst inactiver Knochenmarkprovinzen. 2. Wirkt der anaemisierende Einfluss übermässig lange ein, oder ist die Wirkung eine zu intensive oder trifft sie ein Knochenmark, welches durch eine relative Insufficienz zu dieser physiologischen Reaction nicht fähig ist, so kommt es zu der Bildung megaloblastischen Markes; diese führt zwar auch zu einer Regeneration des Blutes, aber in einer unzweckmässigen und der physiologischen Haematopoiese des Erwachsenen fremden Art. 3. Die Reactionsfähigkeit des Knochenmarkes ist eine äusserst geringe, es besteht ein „Torpor“ dieses Organes, aus welchem selbst eine hochgradige Anaemie das Mark nicht aufzurütteln vermag, so dass nicht einmal die unzweckmässige Art der megaloblastischen Blutbildung zu stande kommt, geschweige denn die gesundhafte Reaction durch Zuwachs an normalem Mark.

Diese graduelle Trennung vermag aber einer eingehenden Prüfung nicht Stich zu halten, sondern die Verschiedenheit der Reaction, zunächst bezüglich der Normo- und der Megaloblasten, beruht nicht auf der verschiedenen Intensität des anaemisierenden Factors, sondern zweifellos auf qualitativen Unterschieden derselben. Der Beweis dafür ist das Auftreten von Makrocyten und Megalocyten im Blute „leichter“ Fälle von progressiver perniciöser Anaemie, beziehungsweise der frühen Stadien, welches ohne eine megaloblastische Degeneration des Knochenmarkes gar nicht denkbar ist. Es giebt also Reize mässiger Intensität, aber von besonderer Be-

schaffenheit, welche zu dieser eigenartigen Metaplasie des Knochenmarkes führen.

Dass ferner nicht ein praeformierter abnormer Zustand des Markes für das Eintreten megaloblastischer statt normoblastischer Reaction verantwortlich gemacht werden kann, geht meines Erachtens mit Sicherheit daraus hervor, dass das Gift des Bothriocephalus verhältnismässig so häufig im Stande ist, die charakteristischen anatomischen Veränderungen im Marke zu erzeugen. Es wäre doch gezwungen anzunehmen, dass in allen diesen Fällen eine progressive perniciöse Anaemie statt einer einfachen Anaemie nur deshalb zu stande kommt, weil das Knochenmark der betroffenen Individuen schon vor der Einwirkung des Wurmgiftes eine abnorme Veranlagung besessen habe.

Einige Schwierigkeiten bereiten uns in dieser Hinsicht die dritte Art von Fällen schwerer Anaemie, in denen, wie zuerst Ehrlich schon in vivo diagnosticiert hatte, jede Reaction und Umwandlung des Knochenmarkes ausbleibt. Ob ausschliesslich eine Schwäche dieses Organes die Schuld daran trägt, oder ob auch hier besondere Eigenheiten des krankmachenden Reizes anzunehmen sind, vermöge welcher er in erhöhtem Masse das Blut zerstört, eine Regeneration aber nicht anregt, können wir heute nicht entscheiden. Einen Beitrag zu dieser Frage liefern Bettmann's Untersuchungen über den Einfluss des Arseniks auf das Knochenmark des Kaninchens. Durch Einführung kleinerer Mengen des Giftes konnte Bettmann regelmässig eine Umwandlung von Fettmark in rotes hervorrufen, welche der oben geschilderten der einfachen Anaemie in hohem Masse gleicht; bei der Verwendung grösserer Giftdosen erfolgte die Lymphoidisierung langsamer oder blieb aus. Diese Beobachtung weist darauf hin, dass ein zu intensiver Reiz die Compensationsbestrebungen des Knochenmarkes, welche durch geringere Reize angeregt werden, zu lähmen im stande ist. — Ein einziger klinisch und anatomisch gut beobachteter Fall von Bothriocephalus-Anaemie, bei dem diese „Knochenmarkaplasie“ (Ehrlich) nachgewiesen wird, würde zur Aufklärung dieses strittigen Punktes genügen. — Man könnte übrigens fragen, ob diese immerhin seltenen Fälle, welche zwar klinisch dem Biermer'schen Bilde entsprechen, denen aber die von Ehrlich geforderten Kennzeichen und die anatomischen Veränderungen des Markes fehlen, der progressiven perniciösen Anaemie zuzurechnen oder als schwerer Grad einer einfachen Anaemie zu bezeichnen seien. Will man streng logisch verfahren, so muss man aus diesen Fällen eine ganz besondere Gruppe der Anaemie bilden und neben der normoblastischen und megaloblastischen Anaemie eine „aplastische“ aufstellen; aber aus praktischen Gründen halte ich es für zweckmässig, diese immerhin seltenen Fälle der einfachen chronischen Anaemie zuzuweisen, weil

sie durch ihren Blutbefund dieser am nächsten stehen. Wer das Blut sorgfältig morphologisch analysiert, wird nach Ehrlich's Vorgang ihre Sonderstellung stets erkennen und auch die wichtigen Schlüsse für die Prognose daraus zu ziehen befähigt sein.

Bezüglich der Verteilung der lymphoiden Umwandlung des Knochenmarkes auf die einzelnen Röhrenknochen ist zu bemerken, dass man gar nicht selten in dem einen Röhrenknochen normales Fettmark findet, in dem anderen das gesamte Mark zu rotem umgewandelt. Am häufigsten scheint nach den Sectionsberichten die Umwandlung den Inhalt der Tibia zu betreffen.

e) Verlauf und Dauer. Ausgang und Prognose.

Da die progressive perniciöse Anaemie die besondere Aufmerksamkeit des Arztes in der Regel erst auf sich zieht, wenn die Krankheitssymptome schon in hohem Grade ausgebildet sind, so müssen wir uns zur Ermittelung der ersten Anfänge auf den unsicheren Boden der Anamnese begeben. Weder in den Fällen von bekannter Ätiologie, noch in den Fällen, wo mit grosser Wahrscheinlichkeit eine einfache Anaemie als Vorläufer angenommen werden kann, noch vollends in den kryptogenetischen Fällen lässt sich daher mit einer wünschenswerten Sicherheit der Zeitpunkt des Krankheitsbeginnes im einzelnen Falle bestimmen. Nur die Erkrankungen, welche an Gravidität und Partus sich angeschlossen haben, gewähren uns etwas bestimmtere Anhaltspunkte.

Die Vorgeschichte der Kranken lautet in der Mehrzahl der Fälle völlig gleich: ganz allmählich werden sie von einer allgemeinen Schwäche befallen, welche es ihnen immer mehr erschwert, ihre gewohnte Thätigkeit zu verrichten; den körperlich und geistig Arbeitenden kostet eine Leistung, welche er noch vor kurzem ohne jede Mühe bewältigte, die grösste Anstrengung, und namentlich versagen die Kräfte da, wo eine grössere Ausdauer erforderlich ist. Gleichzeitig damit treten auch schon die Veränderungen im Aussehen des Kranken ein: die Hautfarbe des Gesichtes und der Hände wird auffallend blass, die Züge werden schlaff, die Augen matt. Sehr bald gesellen sich weitere subjective Beschwerden hinzu: Herzklopfen, Schwindelgefühl, Ohrensausen, Flimmern vor den Augen, Neigung zu Ohnmachten, und von den weiteren objectiven Erscheinungen ist eines der ersten die Bildung leichter Ödeme.

Der progressive Charakter der Krankheit zeigt sich in der trotz Ruhe und Schonung unaufhaltsam fortschreitenden Verstärkung der genannten Symptome und dem Hinzutreten weiterer, stürmischer, den Kranken und die Umgebung beängstigender. Der Verfall der äusseren Erscheinung und der Kräfte nimmt in immer schnellerem Tempo zu; die

Blässe gewinnt ihren eigentümlichen Charakter und erreicht schnell den höchsten Grad; die Ödeme werden stärker, so dass sie auch dem Laien auffallen. Das Schwächegefühl ist so gross, dass der Patient gar nicht mehr oder nur noch für kurze Zeit des Tages das Lager verlassen möchte; zu irgend welcher körperlicher oder geistiger Thätigkeit ist er völlig unfähig und unlustig. Die Beschwerden von Seiten des Herzens nehmen bei der geringsten Anstrengung, bei irgend welcher ausgiebiger Körperbewegung sehr zu, und selbst bei völliger Ruhelage stellt sich spontan, mit Atemnot verbunden, ein quälendes Herzklopfen ein. Sehr häufig machen sich nun auch von Seiten des Magens und Darmes erhebliche Symptome bemerkbar. War schon mit Beginn der Krankheit der Appetit gering, so steigert sich dieser Zustand zu heftigem Widerwillen gegen jede Nahrungsaufnahme; Würgen, Brechneigung und Erbrechen stellen sich ein, häufige und durch diätetische Massnahmen gar nicht zu stillende Diarrhöen kommen hinzu. Diese Erscheinungen nehmen in nicht seltenen Fällen einen geradezu paroxystischen Charakter an und gewähren ein Bild, welches lebhaft an das einer schweren acuten Vergiftung erinnert.

Aus diesen Zuständen heraus oder, wenn derartige stürmische Erscheinungen ausgeblieben sind, auch lediglich unter dem Zeichen fortschreitenden Siechtums, entwickeln sich Bewusstseinstrübungen, welche durch comatöse Zustände hindurch zum Tode führen.

Dieses allgemeine Krankheitsbild erfährt nach den an anderen Orten geschilderten speciellen Symptomen mannigfache Abänderungen, welche sowohl dem einzelnen Falle zu verschiedenen Zeiten, als den verschiedenen Fällen gegeneinander höchst wechselnde Züge verleihen.

Eine ganz besondere Eigentümlichkeit der progressiven perniciösen Anaemie, welche wir kaum in einer anderen schweren chronischen Erkrankung so häufig und in solcher Vollkommenheit antreffen, sind die schon mehrfach erwähnten Unterbrechungen im Verlauf, die sogenannten **„Remissionen"** oder, wenn man will, ein anfallsweises Auftreten der Krankheit. In jedem Stadium der Krankheit, selbst dem allerschwersten, kann unvermittelt und unabhängig von jeder Therapie ein plötzlicher Umschwung eintreten, welcher den Anfang einer mit überraschender Schnelligkeit sich vollziehenden Wiederherstellung bedeutet. Verhältnismässig am häufigsten schliesst sich dieser Umschwung an solche gastrische Krisen an, wie sie oben und im speciellen Teile geschildert worden sind. Nachdem die Durchfälle und das heftige stürmische Erbrechen tagelang jedem Beruhigungsversuche getrotzt haben, hören sie plötzlich auf; der Patient, noch unendlich schwach, empfindet ein lang entbehrtes Wohlbehagen, welches ihn mit dem Gefühl der sich anbahnenden Genesung erfüllt; die Begierde nach Speise und Trank regt

sich und wird von Tag zu Tag grösser, ja unersättlich. Der allgemeine Kräftezustand hebt sich mit einer Schnelligkeit, wie sie sonst nur bei jugendlichen Individuen nach schweren acuten Infectionskrankheiten zu beobachten ist, und wo der Ernährungszustand beträchtlich gelitten hatte, gleichen sich auch die Gewichtsverluste rapid aus. Ein Mass für die Schnelligkeit und den Grad der Regeneration giebt die Zählung der roten Blutkörperchen. Ich habe an anderer Stelle (s. S. 117) einen derartigen Fall erwähnt, wo innerhalb von 17 Tagen die Zahl der Erythrocyten von 1,340.000 auf 4,115.000 stieg, d. i. pro die ein Zuwachs von 163.000 im Cubikmillimeter; er wird noch übertroffen durch Fälle von Laache und Schauman, wo pro die ein Zuwachs um 211.000, beziehungsweise 214.000 Blutscheiben constatiert wurde. Es genügen in solchen Fällen oft so viel Wochen, um den Kranken zu einem Bilde blühender Gesundheit zu machen, als vorher die Krankheit Monate gebraucht hatte, um ihr Zerstörungswerk zu verrichten.

Laache hebt hervor, dass gerade in diesem Stadium der Regeneration die progressive perniciöse Anaemie von anderen anaemischen Zuständen sich scharf unterscheidet. Während nämlich bei der einfachen Anaemie (s. Curve S. 13) durch den Zuwachs an haemoglobinarmen roten Blutkörperchen während der Regeneration der durchschnittliche „Wert“ sinkt, hält er sich, wenigstens im ersten Teile der Regenerationsperiode der progressiven perniciösen Anaemie, über der Norm, oder mit anderen Worten: bei den einfachen Anaemieen erreicht die Blutkörperchenzahl schneller die Norm als der Haemoglobinbestand; bei der progressiven perniciösen Anaemie geht die Erneuerung beider Werte parallel. Schauman und v. Willebrand, die in einer Arbeit aus der jüngsten Zeit diese Beobachtung bestätigen, sehen den Schlüssel hierfür in der Siderosis der inneren Organe bei der progressiven perniciösen Anaemie, welche es ermöglicht, die neugebildeten Blutkörperchen mit grösserem Haemoglobinreichtum auszustatten. Die einfachste Erklärung dürfte doch aber wohl die sein, dass einmal das Knochenmark nach Beginn der Remission zunächst noch über einen grossen Vorrat an haemoglobinreichen Megalocyten verfügt, der nun zuerst verbraucht wird, und dass ferner das Mark auch nach Beseitigung des hypothetischen Reizes, der auf der Höhe der Krankheit die Bildung der Megaloblasten und Megalocyten herbeigeführt hatte, noch eine Zeitlang in der einmal eingeschlagenen Richtung zu wirken fortfährt. Erst ganz allmählich kehrt es in allen seinen Teilen zu der Production normaler Zellen zurück. Gegen das Ende der Regenerationsperiode ist denn auch der Wert der Blutkörperchen gleich 1 oder sinkt sogar ein wenig unter die Norm.

Dass der Eintritt einer solchen vollkommenen Remission ohne jede Therapie selbst noch möglich ist, wenn der Patient sich „in extremis“

befindet, ist oben bereits erwähnt. Laache sah einen Patienten aus fünf- bis sechstägigem Sopor wieder erwachen und zu völligem Wohlbefinden zurückkehren, und der privaten Mitteilung des Herrn Prof. Renvers verdanke ich die Kenntnis eines Falles, dass eine Patientin „moribund" dem Krankenhause übergeben wurde und hier, ohne dass eine andere als dem bedrohlichen Zustande entsprechende symptomatische Behandlung ausgeübt worden war, noch innerhalb der ersten 24 Stunden aus dem Coma erwachte; von diesem Augenblicke an erholte sie sich unter Arsenikgebrauch innerhalb weniger Monate vollständig.

Auch in weniger fortgeschrittenen Stadien kommt es vor, dass die Krankheit plötzlich Halt zu machen scheint und entweder ihren progressiven Charakter eine Zeitlang verleugnet, stillesteht oder sogar völlig schwindet; auch kann der Umschwung sich ganz allmählich vollziehen, ohne dass gerade eine Krisis deutlich sich ausbildet.

Eine besondere Aufmerksamkeit verdienen die Patienten in diesem Stadium der Remission, wobei ich von der definitiven Heilung der Bothriocephalus-Anaemie absehe. Die Remission kann in der That eine so vollständige sein, dass die Patienten sich „so wohl fühlen wie nie zuvor", ein Gefühl, welches natürlich zum guten Teil auch durch die Erinnerung an die ertragenen und überstandenen Leiden hervorgerufen wird; auch dem ungeübten Blick des Laien erscheint der von schwerer Krankheit Erstandene wie ein völlig Gesunder. Wenn aber der Arzt auch in diesem Zustande allen Erscheinungen seine Beachtung schenkt, so finden sich wohl immer kleine Anzeichen, welche zeigen, dass die Genesung keine völlige ist; erstens eine äusserst leichte Erregbarkeit des Herzens, welche die Frequenz des Pulses schon durch kleine Anlässe sich erhöhen lässt; zweitens sind die anaemischen Geräusche zuweilen noch in geringem Masse hörbar; drittens eine wenn auch nur geringe Neigung zu Ödemen, und schliesslich leichte Anomalieen des Blutbefundes.

Gerade auf diesen letzteren Punkt ist, wie ich glaube, grosser Wert zu legen. Ich habe mehrfach das Blut solcher „Geheilter" einer fortdauernden Controle unterwerfen können und durch die Haemoglobinbestimmungen und die histologische Analyse im allgemeinen normal befunden; einige hie und da beobachtete Abweichungen von der Gestalt und Grösse und der Färbbarkeit der Zellen waren so gering, dass sie innerhalb der normalen Grenzwerte lagen. Aber ich habe das Auftreten der mehrfach erwähnten punktierten Erythrocyten in dem sonst scheinbar ganz normalen Blute constatiert; ich fand sie in äusserst spärlichen Exemplaren wenn auch nicht bei jeder Blutuntersuchung, aber in jedem dieser Fälle doch mehrere Male, als das einzige Zeichen einer bestehenden Blutanomalie (s. Taf. II, Fig. 4). Weitere Untersuchungen nach dieser Richtung werden diese zweifellos nicht unwichtige Frage lösen.

Mit grösserer Sicherheit als diese geringfügigen Krankheitssymptome spricht das weitere Schicksal der scheinbar Genesenen dafür, dass auch in den Stadien der Remission die progressive perniciöse Anaemie nur latent ist. Nach mehr oder weniger langer Frist werden die schweren Symptome der Krankheit wieder manifest, sie führen von neuem ein Acmestadium herbei, welchem der Kranke erliegt; oder aber der Wechsel zwischen Acme und Remission wiederholt sich mehrere Male.

Über die Häufigkeit der einzelnen „Anfälle“ bei einem Kranken, vom ersten Ausbruche der Krankheit bis zum Tode, finden sich in der Casuistik gar nicht seltene Beispiele, von denen einige hier angeführt sein mögen:

Strümpell beschreibt einen Krankheitsfall, dessen erste Symptome Ende des Jahres 1874 auftraten und im September 1875 zum ersten schweren Status führten; nach acht Wochen trat völlige Besserung ein. März bis Juli 1876 wiederum Status gravis; November 1876 Wiederbeginn der Krankheitssymptome, von da ab progressive Verschlechterung, bis im April 1877 der Exitus letalis unter typischen Erscheinungen eintrat.

Über häufigere Remissionen kann ich aus meinen Erfahrungen nur von einem Patienten berichten; Beginn der Krankheit etwa September 1894, ziemlich schwerer Status Mitte October desselben Jahres; in vollem Wohlbefinden aus dem Krankenhause entlassen Ende November. Frühjahr 1895 wieder Verschlechterung, unter den getroffenen Massnahmen nicht ganz vollständige Erholung mehr. August 1895 wieder Status gravis; Herbst desselben Jahres (ausserhalb des Krankenhauses) Exitus letalis.

Ebenso häufige, aber durch ihre lange Dauer sehr bemerkenswerte Intervalle zeigt ein Fall von Paechtner: 1. ziemlich schwerer Zustand Juli 1888, 2. dasselbe Juni 1889, dann völliges Wohlbefinden bis April 1894! Exitus Juni 1894.

Schliesslich ist ein Fall zu erwähnen, den Laache in einer neueren Arbeit aus der norwegischen Litteratur (Malthe, 1878) citiert, leider ohne Angaben über die Zahl der Remissionen und den Blutbefund, so dass sich nicht mit Bestimmtheit entnehmen lässt, von welchem Zeitpunkte ab die Krankheit der progressiven perniciösen Anaemie zugerechnet werden muss. Es handelte sich um einen Maurer, der zehn Jahre hindurch von Malthe beobachtet wurde und in dieser Zeit „einmal nach dem anderen“ durch Sol. Fowleri so weit wieder hergestellt wurde, dass er sein schweres Handwerk wieder verrichten konnte. Erst nach diesem langen Zeitraume trat der tödliche Ausgang ein.

In einem Falle wie dem von Paechtner, wo der Patient fast fünf Jahre sich völlig wohl fühlte, wird man wohl die Annahme nicht ganz abweisen dürfen, dass die Krankheit nach dem zweiten Stadium völlig geheilt wurde, und dass der gänzlich genesene Mann im April 1894 von neuem erkrankte. Man darf aber nicht etwa allgemein sich der Auffassung hingeben, dass die Remissionen wirkliche Heilungen darstellen, und dass nur eine erhöhte Disposition für die Krankheit zurückbleibt, wie wir sie z. B. für Gelenkrheumatismus, Pneumonie, Erysipel etc. kennen. Dagegen scheinen schon die spärlichen Beobachtungen zu sprechen, welche oben über das Verhalten der dem schweren Anfall Entronnenen

mitgeteilt sind. Entscheidende Aufschlüsse werden wir darüber erhalten, wenn sich reichliche Gelegenheit findet, solche Geheilte dauernd zu beobachten. Man könnte darnach eher an einen Vergleich mit tuberculösen Erkrankungen denken, welche häufig auch zu scheinbaren Heilungen führen, während ein latenter Herd im Körper zurückgeblieben ist, der nur eines geringen Anstosses bedarf, um von neuem zu schweren Krankheitserscheinungen Veranlassung zu geben.

Über die Gesamtdauer der Krankheit sind aus der Litteratur reichlichere Angaben zu entnehmen: Sandoz erwähnt einen Fall aus der Klinik Huguenin's, welcher in 14 Tagen letal verlief; die Diagnose war intra vitam auf Endocarditis ulcerosa gestellt, erst die Section kennzeichnete die Erkrankung als progressive perniciöse Anaemie. Immermann und Eichhorst berichten über je einen Fall von sechs Wochen Dauer, bei welchem aber der Anfang immerhin nur als „ziemlich plötzlich“ bezeichnet, also nicht völlig scharf bestimmbar ist; ein Fall von H. Müller, in welchem die Krankheit ganz acut mit einem schweren Blutverlust bei der Entbindung begann, führte in sieben Wochen zum tödlichen Ausgange. In der Mehrzahl der Fälle liegt die Krankheitsdauer, soweit man sich über die ersten Anfänge ein Urteil bilden kann, unter einem halben Jahre. Zwischen Beginn der Krankheit und Tod lagen etwa fünf Jahre in je einem Falle von H. Müller, Laache, Paechtner und ungefähr zehn Jahre bei dem von Malthe beobachteten Patienten.

Der tödliche Ausgang der Krankheit erfolgt in einer grossen Zahl von Fällen, wohl der überwiegenden Mehrheit, unter comatösen Erscheinungen, nachdem schon Tage lang vorher bei dem Kranken, dessen Kräfte völlig aufgezehrt sind, nur noch eine „Vita minima“ sich kundgegeben hat. In manchen Fällen ist berichtet, dass das Ende sich einleitete durch schwere Erregungszustände, Delirien, Tobsuchtsanfälle oder im Gegenteile schwere Depressionen, Melancholie, welche direct zu dem terminalen Coma führen.

In einem Falle von Biermer trat der Tod ganz plötzlich infolge einer Apoplexia cerebri ein.

Fast in jeder grösseren Arbeit über die progressive perniciöse Anaemie findet sich ein Fall von Litten aus dem Jahre 1877 citiert, welcher seinen Ausgang in medulläre Leukaemie genommen habe. Es handelt sich um einen Fall, bei dem nach dem Sectionsberichte die Diagnose der Leukaemie mir sicher zu stehen scheint, dagegen ist nach den Angaben des Autors über den Blutbefund nach unseren heutigen Erfahrungen die Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie durchaus nicht als zweifellos anzusehen: „von vornherein — i. e. acht Tage ante mortem — erschien die Zahl der Leukocyten etwas vermehrt“; ferner bestand keine Poikilocytose; eine eingehende Bestimmung der einzelnen Leukocytenformen oder ein Bericht über den Befund an Erythroblasten ist, entsprechend dem damaligen

Stande der Haematologie, nicht gegeben. Da diese Beobachtung zwar viel citiert, jedoch durch einen weiteren Fall nicht bestätigt worden ist, halte ich die Annahme, dass es sich von vornherein um eine Leukaemie gehandelt habe, für die natürlichste. Das Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen ist bekanntlich auch bei Leukaemie ein recht wechselndes und gerade nach neueren Erfahrungen vielfach durch intercurrente Krankheiten beeinflusst (vgl. Teil I, S. 125); es kann an einem Tage 1 : 10 betragen und am nächsten 1 : 50, ja noch weniger, so dass nur durch eine qualitative Bestimmung der Leukocyten die Diagnose der Leukaemie möglich oder auszuschliessen ist.

Eine weitere, häufig herangezogene Beobachtung Laache's, nach welcher bei einer Patientin mit progressiver perniciöser Anaemie einige Wochen vor dem Tode erhebliche Lymphdrüsenschwellungen und geringe Milzschwellung auftrat, ist ebenfalls, aber nicht von Laache selbst, zu weitgehenden Schlüssen verwertet worden. Man sah in ihr die Möglichkeit des Überganges von progressiver perniciöser Anaemie in Pseudoleukaemie und eine enge Verwandtschaft dieser beiden Krankheiten bewiesen. Auch hier giebt doch der Umstand, dass dieser Fall der einzige seiner Art geblieben ist, alle Veranlassung, eher an ein zufälliges Zusammentreffen einer Drüsenerkrankung mit der progressiven perniciösen Anaemie zu denken. Auch dieser Fall rührt übrigens noch aus der Zeit vor der allgemeinen Anwendung der Ehrlich'schen Blutuntersuchungsmethoden her.

Aus den obigen Mitteilungen über die Dauer symptomloser Intervalle der progressiven perniciösen Anaemie bis zu fünf Jahren ergiebt sich die Warnung, die in der Litteratur berichteten Heilungen dieser Krankheit ohne weiteres anzuerkennen.

Der Vermerk „Geheilt entlassen“ findet sich, wenn man die reiche Casuistik durchblättert, gar nicht selten; aber nur in verschwindend wenigen Fällen sehen wir eine Anmerkung darüber, ob der Beobachter auch geraume Zeit nach der Entlassung noch Gelegenheit hatte, den Kranken zu sehen. Wo dies der Fall ist, findet sich ausnahmslos die Angabe, dass der betreffende Patient einem späteren Recidiv erlegen ist.

Der Beweis, dass eine Heilung wirklich vorgekommen ist, wäre nach dem aus unseren bisherigen Erfahrungen gewonnenen Massstabe erst geliefert, wenn ein von einem Anfalle der Krankheit Genesener wenigstens fünf Jahre völlig frei von Symptomen dieser Krankheit geblieben ist.

Dieser Forderung entspricht vielleicht ein Fall Hayem's (Beobachtung V), der eine schwere Anaemie post partum betrifft. Hayem hatte Gelegenheit, die Patientin innerhalb von fünf Jahren nach ihrer Heilung mehrere Male zu sehen; sie hat in der ganzen Zwischenzeit keine Zeichen von Anaemie mehr dargeboten. — Die Diagnose dieses Falles ist, wie ich hinzusetzen muss, nach dem Blutbefunde keine absolut sichere: Megaloblasten sind nie gefunden worden, und der Blutkörperchenwert betrug auf der Höhe der Krankheit nur 0·90—0·79. Dagegen fanden sich zahlreiche Megalocyten, und das klinische Bild entsprach ganz einer progressiven perniciösen Anaemie.

Dieser Fall Hayem's, als progressive perniciöse Anaemie anerkannt, wäre der einzige aus der gesamten Litteratur, der

als ein Beispiel für eine dauernde Heilung der Krankheit angeführt werden könnte. Jedenfalls ist die Seltenheit dieses Ausganges eine so ausserordentliche, dass wir die progressive perniciöse Anaemie, von der Bothriocephalus-Anaemie abgesehen, noch als eine **unheilbare** Krankheit bezeichnen müssen.

Was nun die Möglichkeit anbetrifft, eine **Prognose** über den Verlauf eines Krankheitsfalles, über seine mutmassliche Gesamtdauer oder über den Ablauf eines einzelnen Anfalles zu stellen, so geht schon aus dem in den verschiedenen Capiteln beigebrachten Material hervor, dass wir hierfür keinerlei sichere Grundlagen haben. Wir können weder aus irgend einem klinischen Symptom, noch aus einem extremen Tiefstande der Blutwerte mit Bestimmtheit den tödlichen Ausgang voraussagen; ist doch die erwähnte Patientin von Quincke, bei welcher die niedrigste bisher überhaupt jemals bei einem Lebenden beobachtete Blutkörperchenzahl von 143.000 gefunden worden ist, wieder zu voller zeitweiliger Genesung zurückgekehrt. In dieser Frage lässt auch die morphologische Blutuntersuchung im Stich; auch bei reichlicher Anwesenheit von Megaloblasten, einem völligen Fehlen der eosinophilen Zellen und hochgradiger Leukopenie sah ich einen Patienten den Anfall noch einmal überstehen. — Ganz allgemein gilt natürlich, dass das Leben des Patienten umsomehr gefährdet ist, je intensiver die einzelnen Erscheinungen der Anaemie sind: das Herabsinken der Blutkörperchenzahl unter eine Million, das des Haemoglobingehaltes unter 15%, hochgradige Poikilocytose, das ausschliessliche Auftreten von Megaloblasten ohne Normablasten und das starke Überwiegen der Megalocyten vor den anderen Formen — diese Symptome einer hochgradigen Blutverschlechterung lassen relativ eine schlechte Prognose stellen; in einzelnen Fällen, wie erwähnt, kann aber der Ausgang alle Berechnungen täuschen.

Vielleicht besitzt das massenhafte Eindringen von Megaloblasten und Gigantoblasten nebst zahlreichen karyokinetischen Figuren einen Wert als absolut ominöses Zeichen; die wenigen bisher mitgeteilten Befunde sind bei Kranken erhoben, welche ein bis zwei Tage darauf der Krankheit erlagen. Andererseits fehlen aber von den Fällen, welche aus tiefem Coma noch erwachten und zur relativen Heilung kamen, morphologische Blutuntersuchungen gerade aus dem entscheidenden Zeitpunkte.

Die üble prognostische Bedeutung der Megaloblasten im Blute und des allgemeinen makrocytischen Charakters des Blutbildes ist demnach nur eine bedingte, in dem Sinne, dass aus ihnen in zweifelhaften Fällen mit Sicherheit die Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie zu stellen ist, von der wir bisher annehmen müssen, dass sie unheilbar ist.

Mit einigen Worten haben wir am Schlusse dieses Capitels noch die Bothriocephalus-Anaemie besonders zu besprechen, bei der eine causale Therapie eine definitive Heilung zu erzielen im stande ist. Bis zu der Abtreibung des Bandwurmes verhalten sich die Fälle von Bothriocephalus-Anaemie nach keiner Richtung anders als die sonstigen Formen der progressiven perniciösen Anaemie. Auch die Regeneration verläuft nach Schauman ganz entsprechend der oben geschilderten, sowohl was die Vermehrung der roten Blutkörperchen, als den Ersatz des Haemoglobins anbetrifft. Im Durchschnitte betrug der tägliche Zuwachs 60.000 rote Blutkörperchen pro die, erreichte aber in einem Falle die enorme Zahl von 214.000. Die Schnelligkeit des Zuwachses war in dem einzelnen Falle eine von Tag zu Tag wechselnde, zumeist war sie am Beginne der Reconvalescenz grösser als im späteren Verlaufe derselben.

Dadurch, dass der Haemoglobingehalt nicht in demselben Masse zunahm wie die Zahl der roten Blutkörperchen, erniedrigte sich der Wert der letzteren bald zur Norm, ja er sank noch unter 1; im weiteren Verlaufe der Reconvalescenz hielten Haemoglobin- und Körperchenersatz etwa gleichen Schritt. Über das Verhalten der Erythroblasten hat Schauman Beobachtungen gemacht, welche sich mit den oben mitgeteilten völlig decken. Schauman hat diese Untersuchungen noch ergänzt durch die Bestimmung des mittleren Durchmessers; er fand, dass im Anfange der Besserung der mittlere Wert desselben zunahm, was er in erster Reihe durch das Verschwinden der kleinen Formen zu erklären geneigt ist; aber zweifellos trägt auch die weitere Reifung der aus der Zeit vor der Bandwurmcur noch vorhandenen Megaloblasten zu dieser Erscheinung bei, wie denn auch Schauman noch nach der Abtreibung eine absolute Zunahme der Makrocyten des Blutes gesehen hat. Im weiteren Verlaufe wird der mittlere Durchmesser wieder kleiner und nähert sich der Norm in demselben Masse, in welchem allmählich die Makrocyten aus dem Blute verschwinden.

Bei den auf die geschilderte Weise von den Symptomen der Bothriocephalus-Anaemie befreiten Individuen dürfen wir zweifellos von einer definitiven Heilung sprechen. Schauman hat, wenn auch nur in wenigen Fällen, so doch nach genügend grossem Zeitraume, bis zu 4 und 8 Jahren nach der Wurmabtreibung Gelegenheit gehabt, von dem Befinden seiner ehemaligen Patienten sich zu überzeugen und zu sehen, dass eine völlige Restitutio ad integrum erfolgt war und angedauert hatte. Nur in einem Punkte wies ein Teil der Geheilten bemerkenswerterweise noch eine gewisse Schwäche auf: es war bei 10 unter 16 untersuchten Fällen keine Salzsäure im Magensafte nachweisbar. Nach den über die Achylia gastrica und ihre Stellung zur progressiven perniciösen Anaemie gemachten Ausführungen (s. S. 149) ist diese Erscheinung einfach so zu

erklären, dass in diesen Fällen eine mehr oder weniger hochgradige Anadenie gleichzeitig mit der Anaemie sich herausgebildet hatte, deren Beseitigung natürlich nicht mehr möglich war. Dass trotz bestehender Atrophie der Magenschleimhaut der allgemeine Zustand ein vortrefflicher sein kann, ist an anderer Stelle ausdrücklich erwähnt.

Für die Prognose der Bothriocephalus-Anaemie quoad Heilung ergeben sich aus Schauman's grossem Material auch nur allgemeine und bedingte Anhaltspunkte. Es zeigt sich, dass aus dem Intensitätsgrade der Anaemie ein bestimmtes Urteil nicht zu entnehmen ist. Denn Fälle, welche in allen untersuchten Blutwerten mit einander übereinstimmten, verhielten sich bezüglich des Ausganges in Heilung oder in Tod verschieden. Selbstverständlich wird die Prognose relativ ungünstiger, wenn die Blutwerte tief, z. B. die Zahl der roten Blutkörperchen unter 1,000.000 oder gar 500.000 sinken.

f) Complicationen.

Die bei der progressiven perniciösen Anaemie vorkommenden Complicationen sind auffallend selten, und keinesfalls hat sich ergeben, dass etwa diese Krankheit für eine andere den Körper besonders empfänglich macht. Höchstens bezüglich der Carcinombildung im Magen möchte ich den a. a. O. geäusserten Verdacht hier wiederholen.

Für die Diagnose könnte es allenfalls von Belang sein, zu wissen, dass Herzklappenfehler, deren Erscheinungen sehr oft bei der progressiven perniciösen Anaemie vorgetäuscht werden, bei der Section mehrfach auch wirklich gefunden worden sind: so eine Mitralinsufficienz im Falle von Schumann, ein complicierter Klappenfehler in einem Falle von Schauman.

Im Vergleiche zu anderen anaemischen Zuständen zeigt die progressive perniciöse Anaemie, trotz der grossen Herzschwäche, nur sehr geringe Neigung zur Thrombenbildung im Gefässsystem, ein Verhalten, welches durch die verminderte Gerinnungsfähigkeit des Blutes erklärlich ist (Birch-Hirschfeld).

Aus demselben Grunde ist das Vorkommen einer Nephritis (Laache) erwähnenswert, denn in dem allgemeinen Krankheitsbilde, besonders durch die Albuminurie und die Ödembildung, weisen diese beiden Erkrankungen manchen gemeinsamen Zug auf.

Besonders bemerkenswert ist es, dass trotz der oft doch mehrjährigen Dauer der Krankheit sie so sehr selten der Tuberculose die Wege zu bahnen scheint. Ich habe einen Fall von Nebeneinandervorkommen dieser beiden Krankheiten auf der Abteilung des Herrn Prof. Renvers sehen können. Es handelte sich um eine allgemeine Miliartuberculose der Lungen, bei welcher die Blutuntersuchung am Anfange

der Beobachtung eine schwere progressive perniciöse Anaemie nachwies. Dass übrigens der Blutbefund nicht etwa auf eine Einwirkung der Tuberculose zu beziehen war, geht daraus hervor, dass diese Erkrankung unaufhaltsam in wenig Monaten zum Exitus führte, während in dieser Zeit die Blutwerte progressiv sich besserten.

In mehreren Fällen von Laache findet sich das Auftreten von Eiterherden an verschiedenen Stellen des Körpers notiert. Das eine Mal handelte es sich um die Bildung von multiplen Hautabscessen, in einem anderen Falle um das Auftreten einer einseitigen eitrigen Otitis.

g) Diagnose.

Die Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie kann zuweilen schon nach dem ersten augenblicklichen Eindruck, den die gesamte Erscheinung des Patienten macht, gestellt werden. Das allgemeine klinische Bild, dessen genauere Zeichnung an anderer Stelle versucht ist, bietet dem blossen Auge schon einige sehr charakteristische Merkmale. Die eigentümliche Färbung der Haut, die intensive Blässe, der apathische Gesichtsausdruck und die an den unbedeckten Hautstellen oft sichtbare leichte Gedunsenheit stechen oft derartig hervor, dass sie allein schon auf die Diagnose hinführen. Natürlich wird kein Arzt, wie fest er auch nach seinen Erfahrungen schon durch den blossen Anblick von dem Vorhandensein einer progressiven perniciösen Anaemie überzeugt ist, eine sorgfältige Untersuchung unterlassen zu können glauben. Zeigt sich aber bei eingehender Anwendung der physikalischen Untersuchungsmethoden, dass bei dem Kranken das Fettpolster wohlerhalten ist, dass das Herz die klinischen Zeichen einer Fettdegeneration des Muskels darbietet, dass die Retina mit Blutungen durchsetzt ist, und dass keine schwere Erkrankung der inneren Organe palpabel ist, so kann auch ein gewissenhafter Arzt seine Untersuchungsresultate für ausreichend zur Stellung der Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie erklären, und wir können noch heute, in der Zeit der Vorherrschaft der Haematologie, diejenigen Fälle aus früherer Zeit als progressive perniciöse Anaemie anerkennen, welche nach den Krankheitsberichten diese Kennzeichen in scharfer Prägung dargeboten haben.

Wenn aber nur eines dieser Cardinalsymptome nicht deutlich ausgebildet oder wenn eine schwere Organerkrankung nachzuweisen ist, so erheben sich gegen die Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie doch schon ernste Bedenken, ausreichend, um eine genaue Untersuchung des Blutes als unerlässlich zur Stellung der Diagnose zu fordern.

Denn man muss sich vorhalten, dass die Beurteilung des allgemeinen Krankheitsbildes doch eine zu subjective Methode ist, um in

zweifelhaften Fällen verwertet werden zu dürfen, und dass jedes der genannten speciellen Symptome auch bei einfachen Anaemieen schweren Grades gelegentlich gesehen wird. Dies gilt sowohl für die Incongruenz zwischen dem Ernährungszustand und dem Kräfteverfall, als auch für die fettige Degeneration des Herzens, wie für die Netzhauthaemorrhagieen.

Wer aber die Definition der progressiven perniciösen Anaemie als einer Krankheit mit abnormer, dem embryonalen Typus entsprechender Blutbildung anerkennt, wird auch in den durch die blosse klinische Untersuchung sichergestellten Fällen die Blutanalyse für unbedingt erforderlich erachten; in jedem Falle aber, in welchem nach der klinischen Untersuchung der Biermer'sche Symptomencomplex irgend eine Lücke aufweist, fällt die Entscheidung einzig und allein nach dem Resultat der Blutuntersuchung aus.

Von allen Methoden der Blutuntersuchung ist für die Diagnose in praxi nur die Untersuchung mittels des gefärbten Trockenpräparates anzuwenden. Es besteht zwar die Möglichkeit, durch Bestimmung des Blutkörperchenwertes nach Hayem und Laache einen Zustand des Blutes festzustellen, welcher die progressive perniciöse Anaemie von anderen anaemischen Zuständen scharf trennt, aber diese Zahl ist erst das Ergebnis mehrerer Untersuchungsmethoden, die verschiedene kostspielige Apparate erfordern, sehr zeitraubend sind, und deren Beherrschung nur der in steter Übung Befindliche sich zusprechen darf.

In erster Reihe richtet sich die Aufmerksamkeit bei der Untersuchung des gefärbten Trockenpräparates auf den Durchmesser der roten Blutkörperchen. Der weniger Geübte wird gut thun, zum Vergleich stets ein Präparat normalen Blutes heranzuziehen; wer genügend Erfahrung besitzt, erkennt auch ohne Vergleichsprobe und ohne Mikrometer, ob der Durchmesser der einzelnen Blutscheiben im Vergleiche zur Norm vergrössert ist. Wenn nur vereinzelte Scheiben die normale Grösse überschreiten, so wird man diese Befunde vernachlässigen können; betrifft die Vergrösserung des Durchmessers einen grösseren Anteil der Scheiben, etwa ein Viertel, so weist dies deutlich genug auf entsprechende Anomalieen der Blutbildung hin. Zwar giebt es noch eine andere Möglichkeit, dass Makrocyten im Blute gefunden werden; nach v. Limbeck's Beobachtungen kommt es bei Icterus zu einer Volumenzunahme der roten Blutkörperchen, welche Gram und Engelsen auch in einer nicht unbeträchtlichen Vergrösserung des Durchmessers ausgedrückt fanden; wo also Icterus besteht, wird besonders grosse Vorsicht bei der Verwertung des Befundes von Megalocyten am Platze sein. Wenn aber die Durchmesservergrösserung an Zahl und Grad sehr erheblich wird, wenn Formen von anderthalbfachem oder doppeltem Durchmesser vorkommen und mehr als die Hälfte aller Scheiben betragen, so lässt sich

schon daraus die Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie ableiten. Denn für das Erscheinen dieser übergrossen kernlosen Scheiben im Blute giebt es keine andere Erklärung als ihre Entstehung aus Megaloblasten, für deren Vorhandensein im Knochenmarke sie somit direct beweisend sind. — Der Befund von Mikrocyten oder der einer erheblichen Gestaltveränderung der Blutscheiben ist auch bei jeder einfachen Anaemie schweren Grades zu erheben und deshalb für die Diagnose nicht verwertbar.

Da aber durch gewisse technische Unvollkommenheiten in der Herstellung des Präparates sehr leicht Grössenverhältnisse der roten Blutkörperchen vorgetäuscht werden können, welche der Wirklichkeit nicht entsprechen (s. Teil I, S. 9), ist es von grösstem Werte, **die Megaloblasten** selbst im Blute nachzuweisen. Die wesentliche Bedeutung dieser Zellart liegt ja, um es noch einmal zu betonen, in ihrem Vorhandensein im Knochenmarke, welches schon durch das Auftreten ihrer kernlosen Abkömmlinge im Blute zur Genüge bewiesen wird; aber diagnostische Irrtümer werden eher vermieden, wenn man sie selbst im Blute constatiert. Dass ihr Nachweis im Kreislaufe oftmals viel Geduld erfordert, ist schon mehrfach hervorgehoben worden: der negative Ausfall einer Untersuchung soll auch dazu veranlassen, eine solche nach kürzester Frist zu wiederholen, und das Fehlen von Megaloblasten sollte mit Bestimmtheit erst behauptet werden, wenn in mehreren solchen, am besten einige Tage auseinanderliegenden Untersuchungen sie nicht gefunden werden.

Der positive Befund unzweifelhafter Megaloblasten im Vereine mit dem von reichlicherem Auftreten von Megalocyten ist beweisend für die progressive perniciöse Anaemie, denn aus ihnen geht unwiderleglich hervor, dass die Blutbildung im Knochenmarke, wenn auch nur in einem Teile seiner Bezirke, nach dem für den Erwachsenen pathologischen embryonalen Typus erfolgt.

Wie der von einigen wenigen Autoren erwähnte Befund einzelner Megaloblasten in anderen Krankheitsfällen, z. B. Chlorosen (Hammerschlag), zu deuten ist, ist noch eine offene Frage; dass er immerhin auch in diesen Fällen etwas Besonderes bedeute, geht ja schon daraus hervor, dass er unter so unzähligen Blutuntersuchungen, wie sie jetzt an allen klinischen Anstalten vorgenommen werden, nur so selten erhoben worden ist. Am nächsten liegt die Deutung, dass in diesen Fällen der erste Beginn einer wahren progressiven perniciösen Anaemie zur Beobachtung gelangte; die weiteren Schicksale der betreffenden Patienten könnten vielleicht nach dieser Richtung erst volle Aufklärung verschaffen. Denkbar ist es auch, dass ein specifischer Reiz gerade stark genug ist, um in einem kleinen Bezirke des Knochenmarkes die megaloblastische

Degeneration hervorzurufen, dass aber durch das Nachlassen des Reizes diese Entartung nicht weiter um sich greift und sich wieder zurückbildet.

Werden in wiederholten Blutuntersuchungen Megaloblasten nicht gefunden, so wird damit die auf klinische Erscheinungen begründete Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie nicht ohne weiteres hinfällig. Hier ist, wie schon oben auseinandergesetzt, aus dem Verhalten der kernlosen roten Blutkörperchen die Entscheidung zu entnehmen: ein Blut von ausgesprochen megalocytischem Charakter ist auch ohne Megaloblasten für die progressive perniciöse Anaemie beweisend. Findet sich dagegen ein Blut mit ausschliesslichem oder weit überwiegendem Gehalt an haemoglobinarmen kleineren Formen (s. Taf. I, Fig. 2), so ist die Anaemie der „einfachen" zuzurechnen. Man muss ferner bei dem negativen Ausfall der Untersuchung auf Megaloblasten der Schwankungen eingedenk sein, welchen auch der Blutbefund im Verlaufe desselben Krankheitsfalles unterliegt, so dass schon kurze Zeit nach dem negativen Ausfall der ersten Untersuchung eine zweite ein positives Ergebnis haben kann.

Das Auftreten von Normoblasten fällt diagnostisch neben dem der Megaloblasten nicht ins Gewicht. Das Vorhandensein der letzteren beweist die progressive perniciöse Anaemie, und das gleichzeitige Vorkommen von Normoblasten kann nicht einen Grund abgeben, an dieser Diagnose zu zweifeln, denn es deutet lediglich darauf hin, dass die megaloblastische Degeneration nicht das gesamte Knochenmark ergriffen hat. Aus den in der Symptomatologie mitgeteilten Einzelbeobachtungen kann man aber entnehmen, dass das sehr zahlreiche Auftreten von Normoblasten im Blute der progressiven perniciösen Anaemie zuweilen der Vorbote einer beginnenden Remission ist.

Eine unbedeutende Rolle in der Diagnostik spielen ferner die weissen Blutkörperchen. Um ihr Verhalten zur Diagnose zu verwerten, ist es nötig, die Untersuchung einige Zeit fortzusetzen. Denn die bei der progressiven perniciösen Anaemie in der Regel bestehende Leukopenie kann durch irgendwelche Zwischenfälle wohl einmal verdeckt werden, und ebenso ist die bei der einfachen Anaemie fast immer vorhandene schwächere oder stärkere Hyperleukocytose Schwankungen unterworfen, welche zu Täuschungen führen können. In jenen mehrfach erwähnten Fällen von Ehrlich u. a., in welchen trotz schwerer Anaemie eine Metaplasie des Knochenmarkes nicht stattgefunden hat („aplastische Anaemie"), hat allerdings gerade die andauernde Leukopenie die Diagnose entschieden. Es zeigte sich, dass die Verarmung an Leukocyten (weisse im Verhältnisse zu den roten Blutkörperchen = 1 : 1000; rote Blutkörperchen 213.360) herbeigeführt wurde durch den Ausfall an den dem Knochenmarke entstammenden Zellen, so dass von den polynucleären

Neutrophilen nur 14 % vorhanden waren. Die Eosinophilen fehlten ganz; ferner waren, wie schon erwähnt, kernhaltige rote Blutkörperchen nicht nachweisbar. Aus diesem Verhalten gewann Ehrlich die später durch die Section vollauf bestätigte Überzeugung, dass die Umwandlung des Fettmarkes in rotes nicht erfolgt sei, dass also dieser Fall als eine echte progressive perniciöse Anaemie nicht anzusehen war. —

Die mehrfach erwähnten Fälle von metastatischen Tumoren (Carcinom, Sarcom) im Knochenmark (G. Lazarus, Epstein), welche wir nicht als progressive perniciöse Anaemie im strengen Sinne bezeichnen dürfen, sind im klinischen Bilde von dieser Krankheit kaum zu trennen; dagegen können charakteristische Unterschiede im Verhalten der Blutzellen zur richtigen Diagnose führen. Im Gegensatze zu der progressiven perniciösen Anaemie haben die in Rede stehenden Fälle eine sehr erhebliche Vermehrung der Leucocyten dargeboten, so dass das Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen 1:50, ja 1:25 betrug; aus Epstein's Bericht geht ausserdem hervor, dass es sich bei seinem Patienten nicht etwa nur um eine starke polynucleäre Hyperleucocytose handelte, vielmehr traten auch zahlreiche neutrophile und eosinophile Markzellen im Blute auf. Ferner ist die Zahl der kernhaltigen roten Blutkörperchen nach diesen beiden Beobachtungen eine viel grössere gewesen, als sie bei der progressiven perniciösen Anaemie zu sein pflegt. — (Im Gegensatze hierzu sind, wie im Zusammenhange noch einmal hervorgehoben sei, mehrere Fälle von Knochenmarktumoren beschrieben worden [Nothnagel, Ehrlich, P. Grawitz], welche ohne besondere morphologische Blutveränderungen und mehr unter dem Bilde einer einfachen Anaemie schwersten Grades oder dem Bilde der „aplastischen“ Anaemie verliefen.)

Die anderen physikalischen wie chemischen Untersuchungsmethoden des Blutes sind für die Diagnose nicht verwendbar; über die von Hayem und seinen Schülern in dieser Richtung verwertete Aufhebung der Blutkuchenbildungen sind die mitgeteilten Erfahrungen zu gering, als dass jetzt schon diagnostische Folgerungen daran geknüpft werden könnten.

Ist durch die klinische und haematologische Untersuchung die Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie gestellt, so ist, wie auch in jedem anderen Falle schwerer Anaemie, eine genaue und eventuell häufiger zu wiederholende makro- und mikroskopische Untersuchung der Faeces vorzunehmen, um über das Vorhandensein von Bandwurmgliedern oder -Eiern Sicherheit zu gewinnen. Wenn es der Kräftezustand des Patienten erlaubt, sollte bei wiederholtem negativen Ergebnis dieser Untersuchung

ein Anthelminthicum gegeben werden, welches unter Umständen mit der Sicherstellung der Diagnose zugleich die Heilung herbeiführt.

Nachdem wir nun die Mittel kennen gelernt haben, durch welche wir in allen zweifelhaften Fällen im stande sind, die Diagnose zu entscheiden, genügt es, kurz auf die Zustände hinzuweisen, welche durch ihr klinisches Verhalten zu Verwechslungen mit der progressiven perniciösen Anaemie führen können:

1. Verschiedene Formen der acuten und subacuten Endocarditis. Die subjectiven und objectiven Symptome von Seiten des Herzens sind in Fällen schwerer progressiver perniciöser Anaemie oft so ausgesprochen, dass sie zu der Diagnose einer Endocarditis leicht verleiten können. Namentlich die Intensität der Geräusche ist häufig derartig, dass man über einen negativen Obductionsbefund oder nach Eintritt einer Remission der Krankheit über das Aufhören der schweren Erscheinungen in jedem Falle von neuem erstaunt ist, dass ohne jede Affection der Klappen solche Symptome hervorgerufen werden können. Erhöht wird die Schwierigkeit der physikalischen Diagnostik dadurch, dass die progressive perniciöse Anaemie mit Hydropericard und mit hohem Fieber einhergehen kann, dass andererseits septische Endocarditis, wie auch andere septische Processe, zu schweren anaemischen Erscheinungen führen können (Fischl und Adler). Eichhorst sagt in seiner Monographie — nach dem damaligen Stande der Haematologie — mit Recht, dass in solchen Fällen der Differentialdiagnostik zwischen acuter Endocarditis und progressiver perniciöser Anaemie „unüberwindliche Schwierigkeiten sich entgegenstellen“.

2. Auch die klinische Unterscheidung einer progressiven perniciösen Anaemie von einem occulten Magencarcinom kann unüberwindlichen Schwierigkeiten begegnen. Die langsam zunehmende Kachexie, die lang andauernde Appetitlosigkeit, die heftigen Übelkeiten, Würgreize, Erbrechen, Haematemesis, die Druckempfindlichkeit der Magengegend und das andauernde völlige Fehlen freier Salzsäure sind Symptome, welche bei beiden Krankheiten in gleicher Weise beobachtet werden. Hat die Blutuntersuchung zweifellos das Vorhandensein einer einfachen Anaemie ergeben, so wird dadurch die Diagnose des Carcinoms gesichert; ist aber die Beschaffenheit des Blutes die einer progressiven perniciösen Anaemie, so ist damit das Vorhandensein eines Carcinoma ventriculi nicht ausgeschlossen, wie in der speciellen Symptomatologie (S. 105) auseinandergesetzt ist.

3. In manchen Fällen können die Rückenmarkssymptome so sehr in den Vordergrund treten, dass die Erkrankung als eine rein spinale imponiert. Es ist daher ratsam, bei jeder mit einer erheblichen

Anaemie einhergehenden Spinalerkrankung eine Controle des Blutes vorzunehmen.

4. Subacut verlaufende Fälle von progressiver perniciöser Anaemie, welche der Arzt erst in einem ausgebildeten Acmestadium sieht, haben durch die schweren Allgemeinerscheinungen, die Benommenheit des Sensoriums, das hohe Fieber und Durchfälle Veranlassung zu Verwechslungen mit Typhus abdominalis (Biermer) oder mit Meningitis (Laache) gegeben.

5. Die gelegentlich beobachtete Bronzefärbung der Haut (s. S. 123) kann Verwechslungen mit Morbus Addisonii veranlassen.

6. Auch an dieser Stelle möchte ich den seltenen Befund von Eichhorst hervorheben, welcher einige Male bei progressiver perniciöser Anaemie einen haemorrhagischen Hydrothorax fand. Da das haemorrhagische Aussehen eines Pleuraexsudates oder -Transsudates geradezu als pathognomonisch für Tumorenbildung im Brustraume gilt, ist es wichtig, die Eichhorst'sche Beobachtung zu kennen.

h) Therapie.

I. Causale Behandlung.

Eine Behandlung der progressiven perniciösen Anaemie, welche sich gegen die Ursache der Krankheit selbst richtet, giebt es bisher nur bei den durch Darmparasiten hervorgerufenen Formen, insbesondere der Bothriocephalus-Anaemie. Hat uns doch sogar im wesentlichen erst der Erfolg der Wurmabtreibung in diesen Fällen die volle Sicherheit gegeben, dass der Parasitismus die Schuld an der Krankheit trägt.

Die Behandlung mit Extractum filicis in den gewöhnlichen Dosen (2·0—4·0 *gr*) ist in der Regel sofort einzuleiten, nachdem die Diagnose der progressiven perniciösen Anaemie und das Vorhandensein von Bandwurmeiern oder -Gliedern festgestellt ist. Nur in solchen Fällen, welche im Zustande bedrohlicher Schwäche, unter schweren gastrischen Symptomen, unstillbarem Erbrechen und hartnäckigen Durchfällen in die Behandlung des Arztes treten, wird man eine symptomatische Behandlung dieser Erscheinungen vorauszuschicken haben, bevor man die doch selbst den Gesunden sehr angreifende Cur vornimmt.

Nach Schapiro und Schauman folgt der Verabreichung des Filix-Extractes auch bei vorher fieberlosen Kranken häufig eine beträchtliche Erhöhung der Knochentemperatur. In dem von Schapiro beschriebenen Falle erhob sich das Fieber staffelförmig von hochnormalen Werten, bis es am fünften Tage 40·0—40·5° erreichte; zum folgenden Tage fiel es kritisch ab, und von da ab zeigt die Curve mittlere Normalwerte. In

den Fällen Schauman's, in welchen schon vor der Entfernung des Bandwurmes Fieber bestanden hatte, verschwand dasselbe nicht unmittelbar nach der Cur, sondern hielt noch einige Tage bis zu zwei Wochen, in einem Falle sogar noch $1^1/_2$ Monate an. Im übrigen hatte die Reconvalescenz und die Blutregeneration den für den Eintritt der Remission in anderen Fällen beschriebenen Verlauf.

Die verhältnismässige Ungefährlichkeit dieser Behandlung sollte Veranlassung sein, sie auch in solchen Fällen von progressiver perniciöser Anaemie zu versuchen, bei denen Wurmeier oder -Glieder nicht nachgewiesen werden, sobald die Kräfte und der Zustand des Magendarmcanales den Eingriff nicht verbieten. Eine negative Anamnese braucht hievon nicht zurückzuhalten; die Gelegenheit, sich mit Bothriocephalus latus zu inficieren, ist schliesslich heute, „im Zeitalter des Verkehrs", auch für jeden gegeben, der niemals in einem der besonders disponierten Landstriche längere Zeit sich aufgehalten hat; ist doch auch gerade in der letzten Zeit der Transport der Seefische, welchen vielfach eine Rolle bei der Übertragung der Würmer zugeschrieben wird, in das Innere des Landes überall in grossem Aufschwunge begriffen.

Als ein Versuch causaler Therapie kann die Behandlung der progressiven perniciösen Anaemie angesehen werden, welche in der Annahme einer anaemisierenden Wirkung von Giftstoffen im Darmcanal, diese zu entfernen, beziehungsweise an Ort und Stelle unschädlich zu machen, sich bemüht.

Eine diesbezügliche Erfahrung hat zuerst Jürgensen mitgeteilt, welcher in einem Falle schwerer Anaemie, ohne Bandwurmeier im Stuhle gefunden zu haben, Extractum filicis verabreichte; es wurden zwar auch in den darauf folgenden Entleerungen Bandwurmbestandteile nicht gefunden, aber es trat eine rapide Besserung des gesamten Zustandes ein, welche Jürgensen auf die energische Darmentleerung und die Befreiung des Darmes von enormen Mengen des „Bacterium termo" bezog. — Sandoz sah „Heilung" eines Falles von progressiver perniciöser Anaemie eintreten, nachdem er längere Zeit hindurch Magenausspülungen angewendet hatte. — Dieballa schiebt in einem seiner Fälle, bei welchem er vorher mit einer stattlichen Reihe anderer für die progressive perniciöse Anaemie empfohlener Mittel keine Einwirkung erzielt hatte, den völligen Nachlass der anaemischen Symptome lediglich den angewandten grossen Mengen von Salol (5 *gr* pro die) zu. Die Wirkungsweise dieses Mittels stellt er sich ähnlich vor wie andere Forscher, die es für die Behandlung der Cholera empfohlen haben, dass es nämlich nach seinem Zerfalle in Phenol und Salicylsäure abnorme Darmgährungen durch seine desinficierenden Eigenschaften unterdrückt habe. Nach den exacten Unter-

suchungen, welche über die Möglichkeit einer Desinfection des Darmcanales angestellt worden sind, und welche ein völliges Versagen der chemischen Desinfection gelehrt haben (Stern), entbehrt die Hypothese Dieballa's der theoretischen Begründung, und die Besserung seines Patienten muss auf andere Momente als die angewandten Heilmittel bezogen werden. Dagegen ist bei bestehender Obstipation eine evacuierende Behandlung des Darmcanales zu versuchen. Es ist nicht nötig, zu so energischen und für den Kranken nicht harmlosen Massnahmen, wie die von Jürgensen und Sandoz geübt worden, zu greifen; sondern es empfiehlt sich, durch Bitterwässer oder Salze oder durch Klystiere längere Zeit hindurch für eine regelmässige und gründliche Entleerung zu sorgen. Es hat sich gezeigt, dass wenigstens der Bacteriengehalt des Kotes unter einer solchen Behandlungsweise viel eher herunterzusetzen ist als durch Anwendung von Mitteln, welche in vitro desinficierende Eigenschaften zeigen. Dass ferner auch durch diätetische Massnahmen abnorme Fäulnisvorgänge im Darme wirksam bekämpft werden können, ist bekannt; wir werden weiter unten sehen, dass gerade auch bei der progressiven perniciösen Anaemie von dieser Methode der weiteste Gebrauch gemacht werden kann.

Die Autoren, welche die Erfolge der Organtherapie auf anderen Gebieten veranlasst haben, mit ihr auch einen Versuch bei der progressiven perniciösen Anaemie zu machen, sind von der Anschauung ausgegangen, dass die Krankheit ihren Ursprung im Knochenmarke habe, und haben somit durch die Verabreichung des Markes ebenfalls eine causale Therapie üben wollen. Berichte über Behandlung mit Knochenmark liegen von Fraser, Barrs, Drummond, Pepper und Stengel, Grawitz u. a. vor. Der letztgenannte Autor sah gar keinen Erfolg von der Knochenmarkdarreichung, die ersteren glauben in einigen Fällen ihre Heilerfolge diesem Präparate verdanken zu müssen.

In den meisten Fällen wurde das Mark frisch gegeben oder ein Glycerinextract davon; nach kurzer Dauer der Darreichung pflegte es aber grossen Widerwillen bei den Patienten hervorzurufen. Barrs stellte sich ein Präparat her, mittels welchen Monate hindurch täglich ca. 90 *gr* Mark gegeben und gut vertragen wurden. Sein Recept ist folgendes: 90 *gr* frischen, roten Markes werden mit ca. 30 *gr* Portwein, 30 *gr* Glycerin und ca. 20 *gr* Gelatine zu einer Paste verrührt. In je einem heiss gemachten Mörser werden das Mark mit dem Wein und die verflüssigte Gelatine mit dem Glycerin gemischt, dann beide Mischungen zusammengegossen.

Ein Urteil lässt sich über die therapeutische Leistungsfähigkeit des Knochenmarkes nach den bisherigen Beobachtungen nicht fällen, zumal da es in einigen der berichteten Fälle nur in Verbindung mit Arsen oder anderen Mitteln gegeben worden ist. — Diejenigen, welchen die Theorie, dass die progressive perniciöse Anaemie myelogen sei, nicht annehmbar

erscheint, werden in der Knochenmarkbehandlung höchstens eine Art Eisen- oder Haemoglobinbehandlung, und zwar keine sehr zweckmässige, sehen.

Schliesslich ist als der Versuch einer ursächlichen Behandlung der von Gusserow gemachte Vorschlag zu erwähnen, die progressive perniciöse Anaemie der Schwangeren durch die Einleitung der künstlichen Frühgeburt zu heben; der völlige Misserfolg dieser Behandlungsweise hat die Geburtshelfer wohl von weiteren derartigen Versuchen absehen lassen.

2. Behandlung mit Bluttransfusion.

Schon Gusserow hat in den von ihm beobachteten Fällen von progressiver perniciöser Anaemie den Versuch gemacht, den schweren Zustand mit Transfusion von Blut zu bekämpfen, aber ohne irgendwelchen Erfolg zu erzielen. Später haben noch eine ganze Reihe anderer Kliniker ihre Kranken in derselben Weise vergeblich behandelt, bis es zuerst Quincke in einem seiner Fälle gelang, eine eclatante Besserung zu erzielen. Es handelt sich um den hier schon mehrfach citierten Fall, in welchem Quincke die Zahl der roten Blutkörperchen bis auf 143.000 im Cubikcentimeter gesunken fand. Der intraarteriellen Transfusion von 85 *cm*³ defibrinierten Menschenblutes folgte schon nach 24 Stunden ein deutlicher Umschwung im Allgemeinbefinden, an welchen sich die völlige Wiederherstellung der Patientin innerhalb einiger Monate anschloss.

Aus den weiteren sehr zahlreichen Arbeiten über diesen Punkt, in welchen Berichte über Erfolg und Fehlschlag der Transfusion miteinander abwechseln (vgl. Haarth), möchte ich nur die von Ewald besonders hervorheben, weil wohl bei keinem andern der behandelten Patienten die Gefahr des Ablebens eine so unmittelbar drohende war als in seinem Falle. Ewald wollte bei einem Patienten, der im tiefsten Coma dalag, dessen Reflexe so gut wie ganz erloschen waren, wenigstens das Letzte nicht unversucht lassen und machte, ohne selbst Hoffnung auf einen Erfolg zu hegen, eine intravenöse Transfusion von 85 *cm*³ defibrinierten Blutes. Der erste Erfolg dieser Massnahme war an dem darauf folgenden Tage erkennbar durch eine Wiederkehr der Reflexe und des Bewusstseins; und mit staunenswerter Schnelligkeit erholte sich der Patient von da ab so, dass er nach einigen Monaten wieder weitere Reisen zu unternehmen im stande war. Bei dem nach etwa 6 Monaten eintretenden Recidiv versagte die Transfusion von 300 *cm*³ defibrinierten Blutes vollständig.

Über die unmittelbare Wirkung der Transfusion ist noch hervorzuheben, dass in fast allen Fällen den Patienten eine grosse Angst, Atem-

not, Schüttelfröste und Temperaturerhebungen bis zu 39 und 40° befielen. Alle diese Erscheinungen gingen nach wenigen Stunden zurück. Auch Haemoglobinurie und Nephritis, welche Quincke unmittelbar nach der Transfusion eintreten sah, verschwanden binnen kurzem vollständig.

Zu den beiden etwas genauer citierten Einzelbeobachtungen möchte ich noch hinzufügen, dass nach der Zusammenstellung von Haarth, welche über 39 Fälle von Transfusion bei progressiver perniciöser Anaemie berichtet, 17mal der Erfolg ein positiver war, in dem Sinne, dass der Eintritt der Besserung zeitlich sich unmittelbar an den Eingriff anschloss. Unter den Fällen, in denen der Erfolg ausblieb, befinden sich eine ganze Anzahl, bei denen, ähnlich wie bei dem Ewald'schen, der Blutersatz nur als Ultima ratio versucht wurde, oder bei denen schwere anderweitige Complicationen vorlagen.

Angesichts dieser Thatsachen darf man meines Erachtens den umstimmenden Einfluss der Bluttransfusion nicht mehr bezweifeln und etwa mit dem Hinweis auf den ganz spontanen, beziehungsweise nach einfacher symptomatischer Behandlung eintretenden Umschwung des Befindens in gleich schweren Fällen (vgl. z. B. Fall von Renvers S. 162), in dem zeitlichen Zusammentreffen der Operationen und des Beginnes der Remission lediglich einen Zufall sehen wollen.

Wenn wir uns aber der Aufgabe gegenüber sehen, den Erfolg der Bluttransfusion zu erklären, so können wir vorläufig eine befriedigende Lösung nicht finden. Die Deutung des Erfolges durch die Zufuhr lebenden und functionsfähigen Blutgewebes, welches in dem erkrankten Organismus sofort einen Teil der physiologischen Leistungen übernehme (Eichhorst, Quincke), lässt sich mit der Thatsache nicht vereinigen, dass äusserst geringe Mengen Blutes schon zur Erzielung eines vollen Erfolges ausgereicht haben. Ewald injicierte 85 *cm*³, Quincke in einem Falle nur 50, und Oré sah bei einer schweren Schwangerschaftsanaemie die Krankheitserscheinungen nach Transfusion von 40 *gr* Blut innerhalb weniger Wochen verschwinden. Ewald stellt hierzu die Hypothese auf, dass das eingespritzte gesunde Blut als ein Antitoxin wirke gegenüber einem noch unbekannten Gifte, welches im Organismus des an progressiver perniciöser Anaemie Erkrankten kreist.

Lassen sich nun bestimmte Indicationen für die Anwendung der Bluttransfusion bei der progressiven perniciösen Anaemie aus den mitgeteilten Erfahrungen, wenn es auch an einer ausreichenden theoretischen Begründung noch mangelt, aufstellen? In solchen Fällen, welche in die Behandlung des Arztes in zwar schwerem, aber nicht unmittelbar lebensgefährlichem Zustande treten, wird man unbedenklich zuvörderst andere therapeutische Massnahmen, besonders den Arsenik versuchen können; erst wenn diese zu gar keinem Erfolge führen, oder wenn ihre An-

wendung unmöglich ist und die Krankheitserscheinungen deutlich progressiv sind, ist auch die Transfusion auszuführen. In allen Fällen schwerer Exacerbation, bei drohendem Collaps oder gar bei schon eingetretenem Coma kann die Anwendung der Transfusion als streng indiciert bezeichnet werden. Bei sorgfältiger Ausführung stehen ihr keine Bedenken entgegen; eine schädliche Wirkung, von den schnell vorübergehenden oben erwähnten Erscheinungen abgesehen, ist nach der vorliegenden Litteratur nicht beobachtet worden. (Über die Technik der Operation s. S. 29.)

3. Medicamentöse Behandlung. Die Arsentherapie.

Seitdem Byrom Bramwell im Jahre 1877 den Arsenik für die Behandlung der progressiven perniciösen Anaemie empfohlen hat, ist dieses Medicament mehr als irgend ein anderes und in vielen Fällen als einziges verwendet worden und hat sich geradezu den Ruf eines specifischen Mittels gegen diese Krankheit erworben. Mit wenigen Ausnahmen schreiben alle Autoren ohne Rückhalt dem Arsenik das Hauptverdienst an den häufigen eclatanten Besserungen zu, deren Eintritt zeitlich mit der Anwendung des Mittels zusammenfällt. Padley hat zuerst eine grössere vergleichende Statistik über die Behandlung der Krankheit mit Eisen und anderen Mitteln einerseits, mit Arsen andererseits aufgestellt. Von 48 Fällen der progressiven perniciösen Anaemie aus der ersteren Gruppe starben 42, 2 blieben in Behandlung, bei dreien ist das Resultat nicht angegeben, einer wurde geheilt. Unter 22 mit Arsenik Behandelten sah Padley 16 „Heilungen“, 2 Besserungen, 4 Todesfälle. Fürbringer konnte von 57 mit Arsenik behandelten Patienten 4 relativ geheilt, 16 gebessert, 10 ungebessert entlassen, 27 starben.

Als über jeden Zweifel erhaben möchte ich aber trotz dieser Statistik den günstigen Einfluss des Arseniks auf die progressive perniciöse Anaemie nicht hinstellen. Denn einmal finden sich auch schon in der älteren Litteratur, vor Einführung des Arseniks die überraschenden Besserungen der Krankheit als „gar nicht selten“ erwähnt (Eichhorst); ferner sind gerade mehrere Fälle bekannt, wo der Umschwung in der Krankheit aus tiefem Coma erfolgte, ohne dass eine Arsendarreichung schon stattgefunden hatte (s. S. 162); und schliesslich kommt noch Schauman's Beobachtung in Betracht, dass von seinen Fällen von Bothriocephalus-Anaemie, nach Abtreibung des Bandwurmes, bei 18 mit Arsen behandelten Fällen die Blutregeneration nur unwesentlich schneller verlief als bei 12 ohne Arsen behandelten.

Besser als durch derartige statistische Versuche scheint mir der günstige Einfluss des Arseniks auf die progressive perniciöse Anaemie im Verlauf des einzelnen Falles und ganz besonders im Stadium der Re-

mission nachweisbar zu sein. Schon an anderer Stelle ist auf die grosse allgemeine Labilität dieses Zustandes hingewiesen worden, welche unter anderem in leicht eintretenden Änderungen des Blutbefundes sich ausdrückt: es stellt sich eine stärkere Poikilocytose ein, Megalocyten treten in einzelnen Exemplaren auf, punktierte Erythrocyten sind leichter zu finden. Diese Anomalieen verschwinden in der Regel innerhalb weniger Tage, wenn Arsen gegeben wird, und das Blutbild wird wieder so gut wie normal. Man gewinnt aus diesen Beobachtungen ganz bestimmt den Eindruck, als ob der Arsenik den Ausbruch eines Recidivs zu unterdrücken im stande wäre. — In diesem Sinne drückt sich Laache bezüglich des von Malthe beobachteten Falles bezeichnend aus: „Man hatte mit der Fowler'schen Lösung die Krankheit buchstäblich in seinen Händen."

Lange Zeit ist dem besonderen Einflusse des Arseniks auf den Krankheitsprocess der progressiven perniciösen Anaemie erheblicher Zweifel deswegen entgegengebracht worden, weil es an jeder ausreichenden theoretischen Begründung für die Heilerfolge fehlte, und weil im Gegenteil durch manche Untersucher (Stierlin) ein deletärer Einfluss des Arseniks auf das Blutgewebe festgestellt worden ist. Eine Beseitigung dieser Lücke ist durch eine neuere eingehende Arbeit von Bettmann angebahnt. Dieser Forscher hat zwar seine Untersuchungen auf die Natur der Arsenikvergiftung gerichtet und die von ihr herbeigeführten Veränderungen im Blute und Knochenmark studiert; aber wir können doch bestimmtere Anhaltspunkte, als bisher vorlagen, auch für die therapeutische Wirksamkeit des Arseniks daraus entnehmen.

Bettmann zeigte durch seine Versuche, dass die Wirkung toxischer Dosen des Arseniks aus zwei Componenten sich zusammensetzt: 1. Die in der Circulation befindlichen Blutkörperchen büssen an Resistenz ein und verfallen dadurch einem gesteigerten Untergange. 2. Aus dem Knochenmark werden junge Elemente von zweifellos erhöhter Widerstandsfähigkeit in einer über die Norm hinausgehenden Menge in den Kreislauf gebracht. Je grösser die angewandte Arsenikmenge ist, um so mehr überwiegt das zerstörende Moment, um so schwerer ist die durch das Gift erzeugte Anaemie. Man darf hieraus den Schluss ziehen, dessen sorgfältige experimentelle Bestätigung als eine dringende Aufgabe zu bezeichnen ist, dass bei Einführung von minimalen und langsam gesteigerten Giftmengen die Schädigung der im Kreislauf befindlichen Blutelemente nicht nur nicht völlig compensiert, sondern sogar noch übertroffen wird durch die Production und Einfuhr neuer Blutkörperchen. Eine Andeutung heilender Wirkung ergiebt sich schon aus Bettmann's Versuchen über die Wirkung des Arseniks auf die durch vorangehende Arsenbehandlung anaemisch gemachten Tiere. Vorübergehend erhöhte sich hier die Blut-

körperchenzahl, auch die Proportion der einzelnen Leukocytenformen näherte sich für eine kurze Frist wieder mehr normalen Werten.

Die bisher allgemein geübte Behandlung der progressiven perniciösen Anaemie mit Arsenik wird deshalb auch weiterhin den Vorrang vor allen anderen Methoden behaupten. Für die praktische Anwendung des Mittels kommen bei dieser Krankheit dieselben Regeln in Betracht, welche allgemein giltig sind; vor allem sind demnach die Dosen ganz allmählich zu steigern. Man beginnt mit ganz kleinen Mengen: 0·5 *mg* Acidum arsenicosum pro dosi und 1·0 *mg* pro die, steigt von drei zu drei Tagen um 0·5, beziehungsweise 1·5 *mg*. Man kommt fast immer mit ziemlich geringen Dosen aus und braucht die officinelle Maximaldosis nur selten zu verwenden. Wenn das Medicament gut vertragen wird und die Besserung des Patienten herbeigeführt hat, so empfiehlt es sich, noch einige Wochen bei der höchsten erreichten Dosis stehen zu bleiben und ebenso allmählich, wie der Anstieg erfolgt war, die Mengen wieder zu verringern. Auch während der völligen Remission ist es ratsam, in derselben Weise immer wieder einmal Arsenik sechs bis acht Wochen lang zu geben. Erwähnt sei ferner die allgemein giltige Regel, Arsenikpräparate niemals bei leerem Magen zu geben.

Um die ganz allmähliche Steigerung durchführen zu können, empfiehlt sich am meisten die Darreichung in Tropfenform; das hierfür fast immer angewandte Präparat ist die Sol. Fowleri, von welcher 16 Tropfen 0·01 *g* acid. arsenicosi enthalten. Ziemssen empfiehlt die subcutane Injection des Liqu. Natrii arsenicosi, bei welchem sowohl die Verdauungsstörungen, als die bei der Injection des Kalisalzes eintretenden localen Ätzwirkungen sich eher vermeiden liessen. Von einer $1^0/_0$igen Lösung des Natriumsalzes gibt Ziemssen anfänglich einmal täglich 0·25 cm^3, um allmählich bis 2·0 cm^3 pro die, in zwei Dosen verabfolgt, zu steigen; diese Menge = 0·02 Natrii arsenicosi entspricht der Maximaldosis der Sol. Fowleri pro die.

Ausserdem sind besonders für den längeren Gebrauch arsenhaltige Trinkwässer empfohlen worden. Nach v. Noorden entsprechen hiervon 1 *mg* Acid. arsenicos.:

8 cm^3 Roncegnowasser,
115 cm^3 Starkwasser von Levico,
165 cm^3 Guberquelle,
1050 cm^3 Schwachwasser von Levico.

Ein sehr unangenehmes, oft unbesiegbares Hindernis für die Anwendung des Arseniks geben seine Nebenwirkungen ab, welche in einer Überempfindlichkeit der Schleimhaut des Mundes und einem Gefühle des Wundseins im Schlund und Ösophagus bestehen, sowie in schweren Verdauungsstörungen: hochgradiger Appetitlosigkeit, Magenschmerzen, Brech-

neigung, Durchfällen — Erscheinungen, welche übrigens auch der progressiven perniciösen Anaemie selbst, ohne vorausgegangene Anwendung des Arsens, eigentümlich sind. Diese Symptome verlangen unbedingt, Abstand von der weiteren Verwendung des Medicamentes zu nehmen. Ein anderes Symptom, Ödeme der Augenlider und Extremitäten, welches der chronischen Einwirkung des Arsens zugeschrieben wird, kommt gleichfalls bei der progressiven perniciösen Anaemie als solcher vor. Im entsprechenden Falle muss man versuchsweise die Arsenbehandlung aussetzen, um zu entscheiden, ob diese die Erscheinung verschuldet hat.

In neuerer Zeit ist von verschiedenen Seiten die Cacodylsäure, eine organische Arsenverbindung, beziehungsweise das Na. cacodylicum, als ein sehr wirksames, aber von Nebenwirkungen freies Ersatzmittel des Arsens empfohlen worden. Nach Podalowski hat zuerst Prochorow die hervorragende tonisierende Wirkung dieses Medicamentes bei Phthisikern beobachtet; Gautier hat unter anderen Kranken auch bei Anaemischen sehr gute Erfolge von dem Mittel gesehen, welches in grossen Dosen und bei langdauernder Darreichung anstandslos vertragen wurde. Besondere Mitteilungen über Erfolge in der Behandlung der progressiven perniciösen Anaemie sind mir bisher nicht bekannt geworden.

Über die Anwendungsweise dieses Mittels giebt Gautier an, dass er die subcutane Einführung jeder anderen vorziehe unter Benützung der Formel:

Acid. cacodylic. 5·0
Natr. bicarb. q. s. ad saturat.
add. Cocaïn. hydrochl. 0·08
Creosot gtt. V
Aq. dest. ad 100·0;

hiervon spritzt Gautier täglich 1 *cm*³ ein; nach acht Tagen wird mit einer achttägigen Pause in der Darreichung begonnen und mit dieser Abwechslung monatelang fortgefahren.

Die Eisenbehandlung, von der schon die älteren Autoren bei der progressiven perniciösen Anaemie sich völlig im Stich gelassen sahen, wird in neuerer Zeit während des eigentlichen Status gravis der Krankheit wohl gar nicht mehr geübt. Der Haemoglobinreichtum der Erythrocyten, ferner das in den Organen so reichlich aufgestapelte Eisen zeigen, dass ein Eisenmangel, welcher zur Zufuhr dieses Metalles auffordern könnte, gar nicht existiert.

Nach eingetretener Remission werden bisweilen Eisenpräparate gereicht, entweder um noch den nicht zur Norm gediehenen Haemoglobinbestand zu vermehren, oder ganz allgemein als Tonicum. Litten giebt aber sogar an, von der Anwendung des Eisens bei der progressiven perniciösen Anaemie Schaden gesehen zu haben.

Auch der Verwendung des Phosphors und des Chinins, welche vor der Einführung des Arseniks von einigen Autoren versucht worden

ist, wird in der neueren Litteratur nicht anders als historisch Erwähnung gethan.

Honigmann hat in mehreren Fällen schwerer einfacher, bezw. progressiver perniciöser Anaemie die Kranken mit Sauerstoffinhalationen behandelt; nur bei einem Patienten schloss sich an dies Verfahren eine eclatante Besserung im subjectiven und objectiven Befinden, während bei den anderen keine Wirkung erkennbar war. Vielleicht wird der Umstand, dass durch die Fortschritte der Technik die Sauerstoffeinatmungen jetzt in sehr bequemer Form und zu geringen Preisen ermöglicht sind, dazu beitragen, dass diese Versuche in grösserem Umfange von neuem aufgenommen werden.

4. Diätetische und physikalische Behandlung.

Die wichtigste Vorschrift für die allgemeine Lebensweise des Kranken ist die der denkbar grössten Ruhe und Schonung. In den schweren Stadien der Krankheit zwingt den Patienten die hochgradige Muskelschwäche dazu, und er vermeidet von selbst jede Anstrengung; mit eintretender Besserung überschätzt der Kranke, wie die Genesenden überhaupt, sehr leicht seine Kräfte. Auch in den freien Intervallen soll der Patient mit der Inanspruchnahme seiner Muskelkraft nur eben bis an die Grenze der Ermüdung gehen. Jede dieses Mass überschreitende Anstrengung rächt sich in erster Reihe durch auftretende oder vermehrte Beschwerden von Seiten des Herzens und zieht eine nur langsam weichende allgemeine Mattigkeit nach sich.

Dasselbe Gebot der Schonung gilt für die geistige Sphäre; und ferner sollen seelische Erregungen, soweit es in der Macht des Arztes und der Umgebung steht, von dem Kranken auf das ängstlichste ferngehalten werden.

Die Patienten besitzen eine sehr geringe Widerstandsfähigkeit gegen extreme Temperaturen; sie frieren sehr leicht und müssen durch besonders warme Zimmertemperatur oder entsprechende Kleidung geschützt werden. Ebenso vertragen sie besonders hohe Temperaturen sehr schlecht, und sollen vermeiden, sich solchen auszusetzen.

Bei widerstandsfähigeren Kranken wird eine klimatische Behandlung angebracht sein. Specielle Erfahrungen über die Veränderung der Blutbeschaffenheit bei Kranken dieser Kategorie unter dem Einflusse der Höhenluft sind bisher noch nicht mitgeteilt; der Nachweis aber, dass unter dem Einflusse des Höhenklimas eine gesteigerte Blutproduction stattfindet, kann als erbracht angesehen werden und ist Ver-

anlassung genug, geeignete Patienten, zumal in der heissen Jahreszeit, in mittlere Höhen — etwa 800—1000 *m* — zu bringen. Die schnelle Erschlaffung, welcher die Patienten bei höheren Temperaturen verfallen, lässt einen Aufenthalt im südlichen Klima nicht als geeignet erscheinen. Zu einem Aufenthalte an der See geht dem Kranken die bei ungünstiger Witterung notwendige Widerstandsfähigkeit ab.

Sehr zweckmässig erschien mir bei einigen Patienten während der lange andauernden Remissionen eine regelmässige allgemeine Massage des Körpers. Sie giebt ein Gegengewicht gegen die aufgezwungene Muskelunthätigkeit ab und ist entschieden anzuraten, wo Neigung zu Oedembildung besteht.

Die Ernährung des Kranken bereitet oft grosse Schwierigkeiten. In schweren Stadien macht es das Erbrechen und der absolute Widerwillen gegen jede Nahrung oft unmöglich, solche in nennenswerter Menge einzuführen. Hat das Erbrechen nachgelassen, so muss man in den ersten Tagen darauf mit äusserster Vorsicht in der Auswahl der Nahrung verfahren und sich auf häufige Darreichung geringer Mengen flüssiger Kost beschränken. Am besten wird in der Regel noch Milch vertragen oder Mischungen von Milch mit Kaffee, Thee, Cacao; ferner Gries-, Reis-, Schleim-, Leguminosensuppen. Stärkere Reizmittel: Alkoholica, starke Aufgüsse von Thee oder Kaffee, selbst concentrierten Fleischsaft vertragen die Patienten in der Regel gar nicht. Ganz allmählich sind in den Speisezettel — ähnlich wie nach anderen schweren Magendarmstörungen — feste Speisen aufzunehmen.

Eine sehr häufige Erscheinung ist ein selbst bei vorgeschrittener Reconvalescenz noch immer sehr starker Widerwillen gegen Fleisch. Man muss und kann demselben Rechnung tragen und die Kranken auf eine vorwiegend vegetabilische Kost beschränken, die in der That in neuerer Zeit auch vielfach gerade für anaemische Zustände empfohlen worden ist. Hat man die pflanzliche Ernährung einige Wochen durchgeführt, — bei der dem Kranken auferlegten Schonung der Kräfte kann man selbst mit rein vegetabilischer Kost den Ansprüchen des Körpers vorübergehend genügen, — so äussert der Kranke bald von selbst wieder den Wunsch, seinen Mahlzeiten auch Fleisch hinzugefügt zu sehen.

Mit der vorübergehend vegetabilischen Ernährung tritt man nach Neusser am besten auch der gesteigerten Darmfäulnis entgegen, so dass man damit vielleicht für manche Fälle geradezu eine causale Behandlung inauguriert.

Die Behandlung besonderer Zwischenfälle der Erkrankung, z. B. der collapsähnlichen Zustände, weicht nicht von der derselben Erscheinungen aus anderen Ursachen ab.

i) Das Wesen der progressiven perniciösen Anaemie.

In den einzelnen vorangegangenen Capiteln über die Ätiologie, die Pathogenese, das klinische Bild und die pathologische Anatomie der progressiven perniciösen Anaemie ist die Frage über das Wesen derselben schon vielfach gestreift worden. Wenn wir zum Schlusse den Versuch machen wollen, auf Grund des mitgeteilten thatsächlichen Materials zu exacten Vorstellungen über das Wesen und den eigentlichen Ausgangspunkt der pathologischen Veränderungen zu gelangen, so müssen wir uns der einleitenden Worte dieses Buches erinnern, dass eine Anaemie nur zu stande kommen kann: *a)* durch ungenügende Blutneubildung oder *b)* durch eine Steigerung des Blutverbrauches oder *c)* durch ein Zusammentreffen dieser beiden Factoren.

Eine schwere Störung der Blutneubildung, ausgedrückt durch die megaloblastische Degeneration des Knochenmarkes, haben wir als das wichtigste Kennzeichen der progressiven perniciösen Anaemie kennen gelernt, so dass wir überhaupt den Begriff der Krankheit im wesentlichen daran geknüpft haben.

Ein gesteigerter Zerfall der roten Blutkörperchen bei der progressiven perniciösen Anaemie wird durch die fast ausnahmslos bei Lebzeiten erkennbare abnorm hohe Hydrobilirubinurie, sowie durch den Befund der Siderosis in einzelnen Organen der Verstorbenen bewiesen. Ob das Fehlen der Siderosis in einigen seltenen Fällen anzeigt, dass hier ein gesteigerter Zerfall nicht stattgefunden hat, oder ob die Zerfallsproducte in einem späteren Stadium etwa eine andere Verwertung erfahren haben, können wir nicht entscheiden. Immerhin lässt sich die Annahme, dass in einigen wenigen Fällen von progressiver perniciöser Anaemie ein erhöhter Zerfall des Blutgewebes nicht vorliegt, nicht völlig von der Hand weisen.

Welche Bedeutung haben nun diese beiden Factoren in der Pathogenese der progressiven perniciösen Anaemie? Sind wir berechtigt, in einem derselben, entweder in der Knochenmarkdegeneration oder in der erhöhten Blutconsumption, den Ausgangspunkt für die anderen der Krankheit eigenthümlichen Erscheinungen zu sehen?

Wir werden am wenigsten uns in Irrwege zu verlieren Gefahr laufen, wenn wir bei der Beantwortung dieser Frage in erster Reihe die Form der progressiven perniciösen Anaemie heranziehen, deren Ätiologie wir genau kennen, über deren Pathogenese wir uns wohlbegründete Vorstellungen machen können, und deren gesamte Symptomatologie wohl erforscht ist.

Wir haben gesehen, dass wir genöthigt und berechtigt sind, die Fähigkeit des Bothriocephalus, eine ausgesprochene progressive perniciöse

Anaemie zu erzeugen, einem specifischen Gifte zuzuschreiben. Dass dieses Gift blutzerstörende Wirkungen besitzt, kann jedoch nicht entscheidend für die Entstehung der besonderen Form der Anaemie sein, denn die klinischen Erfahrungen und das Experiment belehren uns durch unendlich viele Beispiele, dass selbst lange fortgesetzte Blutzerstörungen, welche unmittelbar das Leben zu gefährden geeignet sind, in den weitaus meisten Fällen zu einer einfachen Anaemie schwersten Grades, aber nicht zu einer progressiven perniciösen Anaemie führen. Wenn also neben dem erhöhten Blutzerfall noch Störungen der Blutneubildung auftreten, so sind letztere ebenso direct auf den Einfluss des Wurmgiftes zurückzuführen als der erstere; die Anomalie der Blutbildung und der gesteigerte Blutkörperchenzerfall sind also coordinierte Folgezustände derselben Ursache. A priori können wir uns im Hinblick auf ähnliche bei der Besprechung der Arsenvergiftung erwähnte Erscheinungen denken, dass die Bothriocephalusvergiftung — sit venia verbo — unter besonderen Umständen nur eine dieser beiden Wirkungen ausübt. Diese Möglichkeit wird bewiesen dadurch, dass wir noch weitere Veränderungen im Körper kennen gelernt haben, welche wir nur als directe Schädigung durch das Gift und nicht etwa als eine Folge der Anaemie ansehen durften: die Atrophie der Magen- und Darmschleimhaut und die Degenerationen im Bereiche des Centralnervensystems. Auch diese Folgezustände treten nicht regelmässig in jedem Falle der toxischen Einwirkung des Bothriocephalus auf, sondern in einem Falle begegnen wir der einen Läsion, in einem zweiten der anderen, in einem dritten beiden gemeinsam, und wieder andere sind völlig frei davon. Ob für diese Verschiedenheiten der Wirkung gewisse Modificationen des Giftes verantwortlich zu machen sind oder eine besondere Prädisposition der betreffenden Organe, also des Blutes, des Knochenmarkes, der Magendarmschleimhaut und der Nervensubstanz, darüber wissen wir vorläufig noch gar nichts.

Ist es nun statthaft, diese aus den Erfahrungen über die Bothriocephalus-Anaemie abgeleitete Anschauung auch auf andere Formen der progressiven perniciösen Anaemie zu übertragen? Das Experiment lässt uns zur Lösung dieser Frage noch gänzlich im Stich. Wir haben es zwar in der Hand, durch fortgesetzte Blutentziehungen, durch Inanition, durch Infectionen und Intoxicationen Anaemieen allerschwersten Grades zu erzeugen, aber das Bild derselben gleicht immer nur dem einer einfachen Anaemie. Auch mit den eigentlichen Blutgiften, welche die roten Blutkörperchen in der Bahn direct zerstören, können wir keine progressive perniciöse Anaemie erzeugen, sondern nur Blutbilder gewinnen, welche die Combination der einfachen Anaemie und der Haemoglobinaemie zeigen, indem sie gekennzeichnet sind durch Normo- und Mikrocyten, Normo-

blasten und haemoglobinaemische Innenkörper. — Wenn wir also aus der klinischen Erfahrung wissen, dass häufig Fälle von progressiver perniciöser Anaemie unzweifelhaft auf die erwähnten Ursachen zurückzuführen sind, so müssen wir eingestehen, dass wir das Moment, welches den Umschlag der einfachen Anaemie in eine progressive perniciöse bedingt, nicht kennen.

Noch weniger sind wir im stande, die Pathogenese der kryptogenetischen Fälle von progressiver perniciöser Anaemie zu erklären. Die bekanntesten Theorieen, die bisher über die Entstehung dieser Formen und die Entstehung der progressiven perniciösen Anaemie überhaupt aufgestellt sind (Hunter, Silbermann, Stockman), laufen alle auf die Erklärung der Krankheit durch gesteigerten Blutzerfall hinaus und unterscheiden sich von einander nur durch die Art, wie sie das Zustandekommen der Blutzerstörung deuten. Dass jedoch damit im besten Falle nur eine einzelne Erscheinung der progressiven perniciösen Anaemie, nicht aber das charakteristische Merkmal der Krankheit erklärt ist, geht aus den früheren Darlegungen zur Genüge hervor.

Auch für das umgekehrte Abhängigkeitsverhältnis der abnormen Blutneubildung und der erhöhten Blutconsumption, in dem Sinne, dass die erstere weniger widerstandsfähige Elemente produciere, welche einem schnelleren Untergange anheimfallen, ist ein Beweis bisher nicht erbracht.

Aus diesen Gründen und aus der Analogie mit den viel durchsichtigeren Verhältnissen bei der Bothriocephalus-Anaemie neigen wir am meisten zu dem Schlusse, dass die megaloblastische Degeneration des Knochenmarkes, das wichtigste Merkmal der progressiven perniciösen Anaemie, weder die Ursache, noch die Folge des erhöhten Blutverbrauches ist, dass beide vielmehr die Folge einer gemeinsamen Ursache sind. Als diese Ursache werden wir, so lange wir für eine andere Entstehung der megaloblastischen Knochenmarkdegeneration als die toxogene keine Anhaltspunkte haben, die Bildung von Giften ansehen, welchen die Fähigkeit, in dieser specifischen Weise das Knochenmark zu beeinflussen, zukommt. Solcher Gifte gibt es zweifellos eine grosse Anzahl, wie in dem Abschnitt über die Pathogenese auseinanderzusetzen versucht ist; und die grosse Mannigfaltigkeit der progressiven perniciösen Anaemie, wie sie in ihrer Entstehungsweise und ihren Erscheinungsformen sich ausprägt, erklärt sich zur Genüge daraus, dass in den zahlreichen Fällen ganz verschiedene Giftkörper zur Wirkung kommen, welchen vielleicht nur die eine Fähigkeit, das Knochenmark megaloblastisch entarten zu lassen, gemeinsam ist.

Wollen wir uns nun die Folgen vergegenwärtigen, welche die megaloblastische Entartung des Knochenmarkes haben muss, so erinnern wir

uns der schon an verschiedenen Stellen betonten Unterschiede zwischen der megaloblastischen und normoblastischen Bluterneuerung. Im Vergleich zur letzteren stellt nach Ehrlich die erstere einen höchst unzweckmässigen Vorgang dar, der die dem Körper in seinem Blutbestande zugefügten Verluste nicht zu compensieren vermag. Die Folge davon ist, dass alle Erscheinungen der einfachen Anaemie bei der progressiven perniciösen Anaemie in ganz besonderer Intensität auftreten, und hierin liegt der perniciöse Charakter der Krankheit begründet.

Litteratur.*)

Ahlfeld, Lehrbuch der Geburtshilfe. Leipzig 1898.

Alexandrow, Zur Lehre von hochgradigen Blutverlusten. Wratsch 1891.

Askanazy, Über den Wassergehalt des Blutes und Blutserums bei Kreislaufstörungen, Nephritiden, Anaemieen und Fieber. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1897, Bd. 49. (Litteratur!)

— Über Bothriocephalus-Anaemie und die prognostische Bedeutung der Megaloblasten im anaemischen Blut. Zeitschr. f. klin. Medicin 1895, Bd. 27.

— Über einen interessanten Blutbefund bei rapid letal verlaufender perniciöser Anaemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1893, Bd. 23.

Baelz, Über einige neue Parasiten des Menschen. Berliner klin. Wochenschr. 1883, Nr. 16.

Barclay, Death from anaemia. Citiert nach Eichhorst.

Bauer, Über die Zersetzungsvorgänge im Tierkörper unter dem Einflusse von Blutentziehungen. Zeitsch. f. Biologie, Bd. 8, 1872.

Barrs, A case of idiopathic pernicious anaemia, in which arsenical palsy had been induced treated by bone marrow. British med. Journal 1895, Bd. 1, S. 358.

Becquerel und Rodier, Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutes im gesunden und kranken Zustande. (Übers. von Eisenmann.) Erlangen 1845.

Béhier, citiert nach Laache.

Bernheim, Observations d'anémie pernicieuse progressive puerperale. (Citiert nach Hayem.)

Bettmann, Über den Einfluss des Arseniks auf das Blut und das Knochenmark des Kaninchens. Beitrag zur patholog. Anatomie und zur allgem. Pathologie, Bd. 23, 1898.

Bianchi-Mariotti, Wirkung der löslichen Producte der Mikroorganismen auf die Isotonie und den Haemoglobingehalt des Blutes. Wiener medic. Presse 1894, Nr. 36.

Bierfreund, Über den Haemoglobingehalt bei chirurgischen Erkrankungen, mit besonderer Rücksicht auf den Wiederersatz von Blutverlusten. Archiv f. klin. Chirurgie 1891, Bd. 41.

Biernacki, Untersuchungen über die chemische Blutbeschaffenheit bei pathologischen, insbesondere bei anaemischen Zuständen. Zeitschr. f. klin. Medicin 1894, Bd. 24. (Reichhaltige Litteraturangabe!)

Birch-Hirschfeld, Über schwere anaemische Zustände. XI. Congress f. innere Medicin 1892.

Birulja, Zur Frage über Veränderungen des Centralnervensystems bei progressiver perniciöser Anaemie. Wratsch 1894. Referat: Neurolog. Centralbl. 1894.

Blaschko, Mitteilung über eine Erkrankung der sympathischen Geflechte der Darmwand. Virchow's Archiv 1883, Bd. 94.

Boas, Zur Kenntnis der sogenannten Cardialgieen bei Anaemie. Zeitschr. f. prakt. Ärzte 1897, Nr. 8.

*) Vgl. die Anmerkung zur Litteratur in Teil I.

Boedecker und Juliusburger, Casuistischer Beitrag zur Kenntnis der anatomischen Befunde bei spinaler Erkrankung mit progressiver Anaemie. Archiv f. Psychiatrie, Bd. 30, Heft 2.
K. Bohland, Über die Eiweisszersetzung bei der Ankylostomiasis. Münchener medic. Wochenschr. 1894, Nr. 46.
Botkin, citiert nach Schauman.
Bouchard, Actions vasomotrices des produits bactériens. Compt.-rend. de l'Académie 1891, II, S. 524.
Bowmann, On the association of disease of the spinal cord with pernicious anaemia. Brain 1894.
Byrom Bramwell (citiert nach Padley).
Brandenburg, Über die Alkalescenz des Blutes. Zeitschr. f. klin. Medicin 1899, Bd. 36.
Brasch, Demonstration von Rückenmarkspräparaten, Verein f. innere Medicin, Bd. 17, 1897/98.
Breitenstein, Beiträge zur Kenntnis der Wirkung kühler Bäder auf den Kreislauf Gesunder und Fieberkranker. Archiv f. experiment. Pharmakologie 1896, Bd. 37.
Bücklers, Über den Zusammenhang der Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute mit dem Vorkommen der Charcot'schen Krystalle in den Faeces bei Wurmkranken. Münchener medic. Wochenschr. 1894, Nr. 2 u. 3.
Bunge, Über die Eisentherapie. XIII. Congress f. innere Medicin 1895.
Buntzen (norwegisch), citiert nach Laache.
Charrin et Gley, Nouvelles recherches sur l'action des produits sécrètes par le bacille pyocyanique sur le système vasomoteur. Arch. de Phys. norm. et path. 1891, S. 146.
Coenen, Über die Salze des menschlichen Blutserums. Inaugural-Dissertation. Berlin 1897.
Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie I u. II. Berlin 1877.
— Erkrankung des Knochenmarkes bei perniciöser Anaemie. Virchow's Archiv 1876, Bd. 68.
Curschmann, Gelatine-Injectionen zur Behandlung von Aneurysmen. Münchener medic. Wochenschr. 1899, Nr. 11, S. 370.
Curtin, Nervous shock as a cause of pernicious anaemia. Philadelph. Med. Times 1885.
Damaskin, Zur Bestimmung des Eisengehaltes des normalen und pathologischen Menschenharnes. Kobert's Arbeiten, VII, 1891, citiert nach v. Noorden.
Dana, Subacute combined sclerosis of the spinal cord. Journal of mental and nervous disease. 1899.
Davezac, Injections hypodermiques de sérum gélatiné contre l'hémoptysie des tuberculeux. La Semaine Médic. 1899, Nr. 1.
Dieballa und Ketly, Über die Wechselbeziehung von Albuminurie, Hydraemie und Hydrops bei Brightikern. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1898, Bd. 51.
— Über den Einfluss des Haemoglobingehaltes und die Zahl der Blutkörperchen auf das specifische Gewicht des Blutes bei Anaemischen. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1896, Bd. 57.
— Beitrag zur Therapie der progressiven perniciösen Anaemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1896, Bd. 31.
Dorn, Blutuntersuchungen bei perniciöser Anaemie. Inaugural-Dissertation. Berlin 1891.
Drummond, A case of pernicious anaemia treated with bone marrow. Brit. Med. Journ. 1895, Bd. 1, S. 1085.
Duncan, Beiträge zur Pathologie und Therapie der Chlorose. (Citiert nach v. Noorden.)

Dunin, Über anaemische Zustände. Leipzig 1895. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge. N. F. 135.

Eckert, Ein Fall von Bandwurmanaemie. Petersburger medic. Wochenschr. 1893.

Eger, Über die Regeneration des Blutes und seiner Componenten nach Blutverlusten und die Einwirkung des Eisens auf diese Processe. Zeitschr. f. klin. Medicin 1897, Bd. 32.

P. Ehrlich, De- und Regeneration roter Blutscheiben. Verhandl. d. Gesellsch. d. Charité-Ärzte, 10. Juni und 9. December 1880.

P. Ehrlich, Über schwere anaemische Zustände. XI. Congress f. innere Medicin 1892.

— Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin 1891.

— Beobachtungen über einen Fall von perniciöser progressiver Anaemie mit Sarkombildung. — Beiträge zur Lehre von der acuten Herzinsufficienz. Charité-Annalen 1878, Bd. 5.

— Über einen Fall von Anaemie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarkes, Charité-Annalen 1888, Bd. 13.

Eichhorst, Die progressive perniciöse Anaemie. Leipzig 1878.

Eisenlohr, Über primäre Atrophie der Magen- und Darmschleimhaut und deren Beziehung zu schwerer Anaemie und Rückenmarkserkrankung. Deutsche medic. Wochenschr. 1892, Nr. 49.

J. E. G. van Emden, Bijdragen tot de Kennis von het bloed. Leiden 1896.

C. S. Engel, Über embryonale und pathologische rote Blutkörperchen. Verhandl. d, Vereins f. innere Medicin zu Berlin 1899, Bd. 18.

Engelsen, citiert nach Schauman.

J. Epstein, Blutbefunde bei metastatischer Carcinose des Knochenmarkes. Zeitschr. f. klin. Medicin 1896, Bd. 30.

Ernst, Einige Fälle von Ankylostomiasis nebst Sectionsbefunden. Deutsche medic. Wochenschr. 1888, Nr. 15.

Ewald, Über eine unmittelbar lebensrettende Transfusion bei schwerster chronischer Anaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1895, Nr. 45, und 1896, Nr. 10.

Fede, Di un caso di anemia perniciosa u. s. w. Referat: Centralbl. f. die medic. Wissenschaft 1875, Nr. 45.

Feis, Experimentelles und Casuistisches über den Wert der Kochsalzwasserinfusion bei acuter Anaemie. Virchow's Archiv 1894, Bd. 138.

S. Fenwick, Lecture on atrophy of the stomach. The Lancet 1877, July.

W. Fenwick, Über den Zusammenhang einiger krankhafter Zustände des Magens mit anderen Organerkrankungen. Virchow's Archiv 1889, Bd. 118.

Ferrand, Sur un cas d'anémie grave dite essentielle. Citiert nach Eichhorst.

Finkelstein, Ein Fall von haemorrhagischer Diathese bei einem Neugeborenen. Charité-Annalen, Bd. 22.

F. Fischel und Adler, Zur Kenntnis der perniciösen Anaemie. Zeitschr. f. Heilkunde 1893, Bd. 14.

Fischl, Über einige Ursachen von transitorischer Albuminurie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1881, Bd. 29.

Flügge, Grundriss der Hygiene. Leipzig 1889.

E. Fränkel, Über eine bisher nicht beschriebene Veränderung der Augenmuskeln bei progressiver perniciöser Anaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1877, Bd. 20.

Frankenhäuser, Über die Ätiologie der perniciösen Anaemie. Centralbl. f. die medic. Wissenschaft 1883.

E. Freund, Die Gerinnung des Blutes. v. Limbeck's Grundriss der klin. Pathologie des Blutes 1896.
Fürbringer, Discussion zum Referat: Über schwere anaemische Zustände. XI. Congress f. innere Medicin 1892.
Gabritschewsky, Klinisch-haematologische Notizen. Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie 1891, Bd. 26.
G. Gaertner und F. Römer, Über die Einwirkung von Tuberculin und anderen Bakterienextracten auf den Lymphstrom. Wiener klin. Wochenschr. 1892, Nr. 2.
Gaule, Über den Modus der Resorption des Eisens und das Schicksal einiger Eisenverbindungen im Verdauungscanal. Deutsche medic. Wochenschr. 1896, Nr. 19.
— Der Nachweis des resorbierten Eisens in der Lymphe des Ductus thoracicus. Deutsche medic. Wochenschr. 1896, Nr. 24.
Gautier, Cacodylsäure und ihre Salze. Revue de Therap. méd.-chir. 1. Juli 1899. Referat: Deutsche Medicinal-Ztg. 1899, Nr. 71.
Geelmuyden, Das Verhalten des Knochenmarkes in Krankheiten und die physiologische Function desselben. Virchow's Archiv 1886, Bd. 105.
Gilbert et Garnier, De l'hyperhépatic dans l'anémie pernicieuse. Compt. rend. de la société de biologie 1899, Nr. 27.
Glaevecke, Über subcutane Eiseninjectionen. Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie 1883, Bd. 17.
Goebel, Rückenmarksveränderungen bei perniciöser Anaemie. Mitteilungen aus den Hamburgischen Staatskrankenanstalten 1898.
Gottlieb, Ein Fall von echter perniciöser progressiver Anaemie mit praemortaler Leukocytose. Wiener medic. Blätter 1886, Nr. 17.
Graeber, Zur klinischen Diagnostik der Chlorose. Therapeut. Monatshefte 1887.
Gram, citiert nach Schauman.
Grassi, L'Union médicale 1897. Citiert nach Laache.
E. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Berlin 1896.
— Untersuchungen über den Einfluss ungenügender Ernährung auf die Zusammensetzung des menschlichen Blutes. Berliner klin. Wochenschr. 1895, Nr. 48.
— Über Begriffsbestimmung, Ursachen und Behandlung der progressiven perniciösen Anaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1898, Nr. 32.
— Über körnige Degeneration der roten Blutzellen. Deutsche medic. Wochenschr. 1899, Nr. 36.
P. Grawitz, Maligne Osteomyelitis und sarcomatöse Erkrankungen des Knochensystems als Befunde bei Fällen von perniciöser Anaemie. Virchow's Archiv 1879, Bd. 76.
Gürber, Über den Einfluss grosser Blutverluste auf den respiratorischen Stoffwechsel. Sitzungsber. d. phys.-anatom. Gesellsch. Würzburg 1892 (7. Mai).
Gusserow, Über hochgradigste Anaemie Schwangerer. Archiv f. Gynaekologie 1871.
Gumprecht, Leucocytenzerfall im Blute bei Leukaemie und schweren Anaemieen. Deutsch. Archiv f. klin. Medicin, Bd. 57, 1896.
Haarth, Zur Ätiologie und Behandlung der progressiven perniciösen Anaemie. Inaugural-Dissertation. Jena 1896.
Habermann, Hämorrhagieen im Labyrinth infolge von perniciöser Anaemie. Prager medic. Wochenschr. 1890, Nr. 39.
Winf. S. Hall, Über die Resorption des Carneferrins. Archiv f. Anatomie u. Physiologie. Physiolog. Abteilung 1894. (Litteratur!)
— Über das Verhalten des Eisens im tierischen Organismus. Archiv f. Anatomie u. Physiologie. Physiolog. Abteilung 1896.

Hallervorden, Uber anaemische Sprachstörung. Archiv für Psychiatrie 1896, Bd. 25.
Hamburger, Über die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens. Zeitschr. f. physik. Chemie 1878, Bd. 2; 1880 Bd. 4.
A. Hammerschlag, Uber Blutbefunde bei Chlorose. Wiener medic. Presse 1894, Nr. 27.
— Über Hydraemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1892, Bd. 21.
— Über das Verhalten des specifischen Gewichtes des Blutes in Krankheiten. Centralbl. f. klin. Medicin 1891, Nr. 44.
Hari, Über Eisenresorption im Magen und Duodenum. Archiv f. Verdauungskrankheiten 1898, Bd. 4.
Häusermann, Die Assimilation des Eisens. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1897, Bd. 23.
G. Hayem, Du sang. Paris 1889.
— Du caillot non rétractile. Suppression de la formation du sérum sanguin dans quelques états pathologiques. Académie des sciences. 23. Nov. 1896. (Sem.-médic.)
— De l'infiltration granuleuses des Polynucléaires. Compt. rend. de la société de biologie 1899, Nr. 18.
— Des altérations des globules blancs dans la chlorose. Compt. rend. de la société de biologie 1899, Nr. 1.
Heidenhain, citiert nach Panum.
Heineke, Blutung, Blutstillung, Transfusion. Stuttgart 1885.
Henrot, Contribution à l'étude de l'anémie pernicieuse progressive (citiert nach Hayem).
H. Herz, Die Störungen des Verdauungsapparates als Ursache und Folge anderer Erkrankungen. Berlin 1898.
Max Herz, Blutkrankheiten. Virchow's Archiv, Bd. 133.
Hirschberg, Über Erblindung nach Blutverlust. Zeitschr. f. Augenheilkunde 1892, Bd. 16.
H. Hochhaus und H. Quincke, Über Eisenresorption und -Ausscheidung im Darmcanal. Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie 1896, Bd. 37.
F. A. Hoffmann, Lehrbuch der Constitutionskrankheiten. Stuttgart 1893.
A. Hofmann, Über Eisenresorption und -Ausscheidung im menschlichen und tierischen Organismus. Virchow's Archiv 1898, Bd. 151.
Honigmann, Beiträge zur Kenntnis der Wirkung von Sauerstoffeinatmungen auf den Organismus. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 19, 1891.
Hoppe-Seyler, Über die Einwirkung des Tuberculins auf die Gallenfarbstoffbildung. Virchow's Archiv 1892, Bd. 128.
v. Hösslin, Über den Einfluss ungenügender Ernährung auf die Beschaffenheit des Blutes. Münchener medic. Wochenschr. 1890, Nr. 38 u. 39.
— Über Ernährungsstörungen infolge Eisenmangels in der Nahrung. Zeitschr. f. Biologie 1882, Bd. 18.
Huber, Einige Bemerkungen über die klinische Bedeutung von Ascaris lumbricoides. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1870, Bd. 7.
Hünerfauth, Einige Versuche über traumatische Anaemie. Virchow's Archiv, Bd. 76.
Hunter, Observations on the urine in pernicious anaemia. The Practitioner 1889, Bd. 13.
Jacob und Moxter, Über Rückenmarkserkrankungen und -Veränderungen bei tödtlich verlaufenden Anaemieen. Archiv f. Psychiatrie 1899, Bd. 32.
v. Jaksch, Über die Zusammensetzung des Blutes gesunder und kranker Menschen. Zeitschr. f. klin. Medicin 1893, Bd. 23.
— Über den Stickstoffgehalt der roten Blutzellen des gesunden und kranken Menschen. Zeitschr. f. klin. Medicin 1894, Bd. 24.
— Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885. Citiert nach v. Noorden.

Immermann, Allgemeine Ernährungsstörungen. Ziemssen's Handbuch d. spec. Pathologie u. Therapie Bd. 13, 2. Hälfte, 1879.
A. Jolles, Über die Bedeutung der Eisenbestimmung im Blute. Wiener klin. Rundschau 1899, Nr. 14—16.
Israel, Über die ersten Anfänge des Magenkrebses. Berliner klin. Wochenschr. 1890.
Jürgens, Über eine eigentümliche Erkrankung des Darmes. Verhandl. d. Berliner medic. Gesellsch. 1880/81, S. 96.
— Über Atrophia gastrointestinalis progressiva. Berliner klin. Wochenschr. 1882, Nr. 23.
Jürgensen, Discussion zu Lichtheim's Vortrag. VI. Congress f. innere Medicin 1887.
Klebs, Discussion zum Referat „Über schwere anaemische Zustände". XI. Congress f. innere Medicin 1892.
St. Klein, Die Regenerationsfähigkeit des Organismus bei den verschiedenen Varietäten der Anaemie. Wiener medic. Presse 1896, Nr. 28.
G. Klemperer, Untersuchungen über Stoffwechsel und Ernährung in Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Medicin 1889, Bd. 16.
Knies, Grundriss der Augenheilkunde, II. Theil. Wiesbaden 1893.
M. Koch, Über Veränderungen am Magen und Darm bei der perniciösen Anaemie. Inaugural-Dissertation. Berlin 1898.
Kolisch, Zur Frage der posthaemorrhagischen Azoturie (speciell beim Ulcus ventriculi). Wiener klin. Wochenschr. 1897, Nr. 26.
A. v. Koranyi, Physiologische und klinische Untersuchungen über den osmotischen Druck tierischer Flüssigkeiten. Zeitschr. f. klin. Medicin 1897/98, Bd. 33 u. 34.
Kraus und Chvostek, Über den Einfluss von Krankheiten, besonders von anaemischen Zuständen, auf den respiratorischen Gaswechsel. Zeitschr. f. klin. Medicin 1893, Bd. 22.
Krebs, Klinisch-haematologische Studien über perniciöse Anaemie und über einen Fall von lymphatischer Leukaemie. Inaugural-Dissertation, Berlin 1892.
Kunkel, Blutbildung aus anorganischem Eisen. Pflüger's Archiv 1895, Bd. 61.
Kussmaul und Maier, Zur pathologischen Anatomie des chronischen Saturnismus. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1872, Bd. 9.
S. Laache, Die Anaemie. Christiana 1883.
— Über die Behandlung der Anaemie. Deutsche medic. Wochenschr. 1891, Nr. 5.
A. Lazarus, Blutbefund bei perniciöser Anaemie. Verhandl. d. Vereins f. innere Medicin; Deutsche medic. Wochenschr. 1896, Nr. 23.
G. Lazarus, Multiple Sarkome mit perniciöser Anaemie und gleichzeitiger Leukaemie. Inaugural-Dissertation. Berlin 1890.
Leichtenstern, Einiges über Ankylostoma duodenale. Deutsche medic. Wochenschr. 1887, Nr. 26—32.
— Ankylostoma duodenale. Wiener klin. Rundschau 1898, Nr. 23—27.
— Progressive perniciöse Anaemie bei Tabikern. Köln. ärztl. Verein 1893; Deutsche medic. Wochenschr. 1894.
Lenoble, Caractères séméiologiques du caillot et du sérum. Paris (Steinheil) 1898.
L. Lesser, Transfusion und Autotransfusion. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge, Nr. 86, 1874.
L. Lewin, Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. 2. Aufl., Berlin 1893.
Leyden, Über chronische Myelitis und die Systemerkrankungen im Rückenmark. Zeitschr. f. klin. Medicin 1892, Bd. 21.
Lichtheim, Zur Kenntnis der perniciösen Anaemie. VI. Congress f. innere Medicin 1887.

v. Limbeck, Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes. 2. Aufl., Jena 1896.
— Über die durch Gallenstauung bewirkten Veränderungen des Blutes. Centralbl. f. innere Medicin 1896, Nr. 33.
Lipmann-Wulf, Über Eiweisszersetzung bei Chlorose. Inaugural-Dissertation. Berlin 1892.
Litten, Über einen in medulläre Leukaemie übergehenden Fall von perniciöser Anaemie, nebst Bemerkungen über letztere Krankheit. Berliner klin. Wochenschr. 1877, Nr. 19/20.
— Zur Pathologie des Blutes. Berliner klin. Wochenschr. 1883, Nr. 27.
— Behandlung der Bluterkrankungen und der haemorrhagischen Diathese. Penzoldt-Stintzing's Handbuch der spec. Therapie, Jena 1895.
Litten und Orth, Über Veränderungen des Markes im Röhrenknochen unter verschiedenen pathologischen Verhältnissen. Berliner klin. Wochenschr. 1877, Nr. 51.
A. Loewy, Über Veränderungen des Blutes durch thermische Einflüsse. Berliner klin. Wochenschr. 1896, Nr. 41.
— Über die Alkalescenzverhältnisse des menschlichen Blutes in Krankheiten. Centralbl. f. d. medic. Wochenschr. 1894, Nr. 45.
Lubarsch, s. Martius.
Lussana, Contributo alla pathogenezi dell' anemia da anchilostomiasi. Riv. clin. 1890. (Citiert nach Leichtenstern.)
Luzet, Étude sur les anémies de la première enfance. Paris 1891. (Citiert nach Schauman.)
Lyon, Blutkörperchenzählungen bei traumatischer Anaemie. Virchow's Archiv, Bd. 84, 1881.
Lyonnet, De la densité du sang. Paris 1892.
Macallum, On the absorption of iron in the animal body. Journ. of Phys. 1894, Bd. 16.
Malassez, Recherches sur l'anémie saturnine. Gaz. méd. de Paris 1874.
Manasseïn, Chemische Beiträge zur Fieberlehre. Virchow's Archiv 1872, Bd. 55.
Manz, Veränderungen in der Retina bei Anaemia progressiva perniciosa. Centralbl. f. die medic. Wissenschaft 1875, Nr. 40.
Maragliano, Beitrag zur Pathologie des Blutes. XI. Congress f. innere Medicin 1892.
Martius (und Lubarsch), Achylia gastrica. Leipzig und Wien 1897.
Matterstock, Missbildung der Mitralklappe. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1877, Bd. 19.
Maydl, Über den therapeutischen Wert der Salzwasserinfusion. Wiener medic. Jahrbuch 1887.
v. Mering, Über rectale Wasserzufuhr in Magenkrankheiten und bei allgemeinem Wasserbedürfnis des Körpers. Therapie d. Gegenwart 1899, Heft 4.
Minnich, Zur Kenntnis der im Verlaufe der perniciösen Anaemie beobachteten Spinalerkrankungen. Zeitschr. f. klin. Medicin 1892/93.
Monti und Berggrün, Die chronische Anaemie im Kindesalter. Leipzig 1892.
Muir, On the changes in the bone marrow in pernicious anaemia. Journ. of Pathologie and Bacteriologie, Februar 1894.
Fr. Müller, Stoffwechseluntersuchungen bei Krebskranken. Zeitschr. f. klin. Medicin 1889, Bd. 16.
— Zur Ätiologie der perniciösen Anaemie. Charité-Annalen 1889, Bd. 14.
H. F. Müller, Über die atypische Blutbildung bei der progressiven perniciösen Anaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1893, Bd. 51.
H. Müller, Die progressive perniciöse Anaemie. Zürich 1877.

Neubecker, Bothriocephalus-Anaemie ohne Bothriocephalen. Inaugural-Dissertation. Königsberg 1898.

E. Neumann, Über das Verhalten des Knochenmarkes bei progressiver perniciöser Anaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1877, Nr. 47.

H. Neumann, Zur Frage über die Beziehungen zwischen Tabes und Syphilis. Berliner klin. Wochenschr. 1887, Nr. 43.

Neusser, Über Anaemieen mit besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose. Wiener medic. Presse 1890, Nr. 6.

Niepraschk, Casuistische Beiträge zu dem Auftreten der alimentären Glycosurie bei verschiedenen Krankheiten. Inaugural-Dissertation. Berlin 1898.

Nonne, Beiträge zur Kenntnis der im Verlaufe der perniciösen Anaemie beobachteten Spinalerkrankungen. Archiv f. Psychiatrie u. Nervenkrankheiten 1893, Bd. 25.

— Weitere Beiträge zur Kenntnis der im Verlaufe letaler Anaemieen beobachteten Spinalerkrankungen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1895, Bd. 6.

v. Noorden, Die Bleichsucht. Dieses Handbuch, Bd. 8, 2. Teil. Wien 1897.

— Untersuchungen über schwere Anaemieen. Charité-Annalen 1892, Bd. 17.

— Neuere Arbeiten über Hydrobilirubinurie. Zusammenfassendes Referat. Berliner klin. Wochenschr. 1892, Nr. 22.

— Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893.

Nothnagel, Lymphadenia ossium. Internat. klin. Rundschau 1891. (Citiert nach Epstein.)

— Cirrhotische Verkleinerung des Magens und Schwund der Labdrüsen unter dem klinischen Bilde der perniciösen Anaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1879, Bd. 24.

— Ernährungstherapie bei Anaemie, Chlorose u. s. w. v. Leyden's Handbuch, Leipzig 1899.

Oppenheimer, Über die praktische Bedeutung der Blutuntersuchung mittels Blutkörperchenzählers und Haemoglobinometer. Deutsche medic. Wochenschr. 1889, Nr. 42—44.

Oré, citiert nach Haarth.

Padley, Idiopathic (progressive pernicious) Anaemia and successful treatment. Lancet 1883, 10. und 17. November.

Paechtner, Über progressive perniciöse Anaemie. Inaugural-Dissertation. Würzburg 1894.

Panum, Experimentelle Untersuchungen über die Veränderungen der Mengenverhältnisse des Blutes und seiner Bestandteile durch die Inanition. Virchow's Archiv 1864, Bd. 29. (Ältere Litteratur!)

Pappenheim, Die Bildung der roten Blutscheiben. Inaugural-Dissertation. Berlin 1895.

Peiper, Zur Symptomatologie der tierischen Parasiten. Deutsche medic. Wochenschr. 1897, Nr. 48.

Pepper und Stengel, Der gastrointestinale Ursprung der perniciösen Anaemie. Congress f. innere Medicin 1896, Bd. 14.

Perl, Über den Einfluss der Anaemie auf die Ernährung des Herzmuskels. Virchow's Archiv 1873, Bd. 59.

Perles, Beobachtungen über perniciöse Anaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1893, Nr. 40.

Petrone, Sulla natura infettiva dell'anemia perniciosa di Biermer. Lo Sperimentale 1884, Bd. 53.

A. Plehn, Über Tropenanaemie und ihre Beziehungen zur latenten und manifesten Malariainfection. Deutsche medic. Wochenschr. 1899, Nr. 28—30.

Plümecke, 13 Fälle von progressiver perniciöser Anaemie. Inaugural-Dissertation. Göttingen 1892.

Podalowsky, Über die therapeutische Verwendung der Cacodylsäure. Wratsch 1899, Nr. 19. Referat: Deutsche Medicinal-Ztg. 1899, Nr. 56.

Poljakow, Die Gelatine als Haemostaticum. Petersburger medic. Wochenschr. 1898. Nr. 64. Litteratur-Beilage.

Ponfick, Über Fettherz. Berliner klin. Wochenschr. 1873, Nr. 1 u. 2.

Quincke, Albuminurie nach Blutverlust. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1882, Bd. 30.

— Über perniciöse Anaemie. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge 1876, Nr. 100.

— Weitere Beobachtungen über perniciöse Anaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1877, Bd. 20.

— Zur Pathologie des Blutes. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1880, Bd. 25 und 27.

— Zur Physiologie und Pathologie des Blutes. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1883, Bd. 33.

— Über Eisentherapie. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge. N. F. 129. Litteratur! 1895.

Redlich, Über einige toxische Erkrankungen der Hinterstränge des Rückenmarkes. Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie 1896.

G. Reyher, Beiträge zur Ätiologie und Heilbarkeit der perniciösen Anaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1886, Bd. 39.

Rieder, Beiträge zur Kenntnis der Leukocytose. Leipzig 1892. Literatur!

Rindfleisch, Über den Fehler der Blutkörperchenbildung bei der perniciösen Anaemie. Virchow's Archiv 1890, Bd. 121.

Ritter und Hirsch, Über die Säuren des Magensaftes und deren Beziehung zum Magengeschwür bei Chlorose und Anaemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1888, Bd. 13.

Roger et Josué, Des modifications histologiques et chimiques de la moëlle osseuse aux différents âges et dans l'infection staphylococcique. Compt.-rend. de la société de biologie 1899, Nr. 11.

Rosenstein, Ein Fall von perniciöser Anaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1877, Nr. 9.

Rothmann, Über die transitorische Erblindung bei Uraemie. Berliner klin. Wochenschr. 1894, Nr. 30.

— Die primären combinierten Strangerkrankungen des Rückenmarkes. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1895, Bd. 7.

Sahli, Zur Diagnose und Therapie anaemischer Zustände. Correspondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1886, Nr. 20.

Sandoz, Beitrag zur Pathologie und Therapie der perniciösen Anaemie. Correspondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1887, Nr. 17.

Sasaki, Über Veränderungen in den nervösen Apparaten der Darmwand bei perniciöser Anaemie und bei allgemeiner Atrophie. Virchow's Archiv 1884, Bd. 96.

Scagliosi, Beitrag zur pathologischen Anatomie des Centralnervensystems bei der acuten Anaemie. Deutsche medic. Wochenschr. 1898, Nr. 20.

Schapiro, Heilung der perniciösen Anaemie durch Abtreibung von Bothriocephalus latus. Zeitschr. f. klin. Medicin 1888, Bd. 13.

O. Schauman, Zur Kenntnis der sogenannten Bothriocephalus-Anaemie. Berlin 1894.

Schauman und Tallqvist, Über die blutkörperchenauflösenden Eigenschaften des breiten Bandwurmes. Deutsche medic. Wochenschr. 1898, Nr. 20.

Schauman und v. Willebrand, Einige Bemerkungen über die Blutregeneration bei der Chlorose. Berliner klin. Wochenschr. 1899, Nr. 1.

Schiff, Über das quantitative Verhalten der Blutkörperchen und des Haemoglobins bei neugeborenen Kindern unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. Heilkunde 1890, Bd. 11.

R. Schmaltz, Die Pathologie des Blutes und der Blutkrankheiten. Leipzig 1896.

Schmidt-Rimpler, Die Erkrankungen des Auges im Zusammenhange mit anderen Krankheiten. Dieses Handbuch, Bd. 21. 1898.

Schönborn, Allgemeine chirurgische Behandlung der Erkrankungen des Blutes u. s. w. Penzoldt-Stintzing's Handbuch der speciellen Therapie, Jena 1895.

Schoenenberger, Der Einfluss des Lichtes auf den tierischen Organismus, nebst Untersuchungen über Veränderungen des Blutes bei Lichtabschluss. Inaugural-Dissertation. Berlin 1898.

Schücking, Über die Transfusion mit Natriumsaccharatlösungen. Deutsche medic. Wochenschr. 1899, Nr. 19.

Schüle, Beiträge zur Kenntnis perniciöser Anaemieen. Allgem. Zeitschr. f. Psychiatrie 1875, Bd. 32.

Schumann, Über einen Fall progressiver perniciöser Anaemie. Inaugural-Dissertation. Freiburg 1875, citiert nach Eichhorst.

Senator und Fr. Müller, Untersuchungen an zwei hungernden Menschen. Virchow's Archiv 1893, Bd. 131. Suppl.

Silbermann, Zur Pathogenese der essentiellen Anaemieen. Berliner klin. Wochenschr. 1886, Nr. 29 u. 30.

Sinkler and Eshner, Three cases of essential anaemia in one family. Amer. Journ. of med. science 1896.

Stahel, Der Eisengehalt in Leber und Milz nach verschiedenen Krankheiten. Virchow's Archiv 1881, Bd. 85.

Stern, Über Desinfection des Darmcanales. Zeitschr. f. Hygiene u. Infectionskrankheiten 1892, Bd. 12.

Stierlin, Blutkörperchenzählung und Haemoglobinbestimmungen bei Kindern. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1889, Bd. 45.

Stintzing und Gumprecht, Wassergehalt und Trockensubstanz des Blutes beim gesunden und kranken Menschen. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1894, Bd. 8.

Stockman, The treatment of chlorosis by iron and some other drugs. British med. Journal 1894, S. 881, 942.

— Remarks on the nature and treatment of pernicious anaemia. British med. Journal 1895, Bd. 1.

Stricker, Zur Lehre von der perniciösen Anaemie und dem Fettherz. Charité-Annalen 1875, Bd. 11.

Stühlen, Über den Eisengehalt verschiedener Organe bei anaemischen Zuständen. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1895, Bd. 54.

Subottin, Mitteilung über den Einfluss der Nahrung auf den Haemoglobingehalt des Blutes. Zeitschr. f. Biologie 1871, Bd. 7.

Teichmüller, Ein Beitrag zur Kenntnis der im Verlaufe der perniciösen Anaemie beobachteten Spinalerkrankungen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1896.

Thiele und Nehring, Untersuchung des respiratorischen Gaswechsels unter dem Einflusse von Thyreoideapräparaten und bei anaemischen Zuständen des Menschen. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 30, 1896.

Uhthoff, Über die pathologisch-anatomischen Retinalveränderungen bei progressiver perniciöser Anaemie. Klin. Monatsschr. f. Augenheilkunde 1880, § 513.

Vanni, Sull' origine intestinale della chlorosi. Morgagni 1893, Nr. 9. Referat: Centralbl. f. innere Medicin 1894, Nr. 15.

Vierordt, Archiv f. phys. Heilkunde 1854, Bd. 2. (Citiert nach Panum.)

Viglezio, Sulla pathogenesi dell' urobilinuria. (Citiert nach v. Noorden.) Lo Sperimentale 1891, S. 225.

Vlajeff, Zur Frage nach der Bedeutung des breiten Bandwurmes in der Ätiologie der perniciösen Anaemie. Wratsch 1894 (russisch). Citiert nach Schauman und Tallqvist.

C. Voit, Gewicht der Organe eines wohlgenährten und eines hungernden Hundes. Zeitschr. f. Biologie 1894, Bd. 30.

— Über die Verschiedenheiten der Eiweisszersetzung beim Hungern. Zeitschr. f. Biologie 1866, Bd. 2.

v. Voss, Anatomische und experimentelle Untersuchungen über die Rückenmarksveränderungen bei Anaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1897, Bd. 58.

Warmann, Über die rectale Applicationsweise der physiologischen Kochsalzlösung bei Verblutenden. Therapeut. Monatshefte 1893, Nr. 9.

Weigl, Ein Fall von perniciöser Anaemie. Inaugural-Dissertation. München 1893.

Hale White, Observations on the treatment of chlorosis by hydrochloric acid. Guy's Hosp. Rep. 1891.

Wiltschur, Zur Pathogenese der progressiven perniciösen Anaemie. Deutsche medic. Wochenschr. 1893.

Woltering, Über die Resorbierbarkeit der Eisensalze. Zeitschr. f. physiolog. Chemie 1895, Bd. 21.

A. E. Wright, Remarks of methods of increasing and diminishing the coagulability of the blood. British med. Journal 1894, 15. Juli.

Zappert, Über das Vorkommen der eosinophilen Zellen im menschlichen Blute. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 33, H. 3 u. 4.

Zenoni, Delle alterazioni degenerative degli Eritroblasti nell' anemia perniciosa. Policlinico 1898.

Ziegler (Werhowsky), Über die Wirkung der erhöhten Eigenwärme auf das Blut und die Gewebe. XIII. Congress f. innere Medicin 1895.

v. Ziemssen, Über die Wirkungen des Eisens bei Chlorose. Münchener medic. Wochenschr. 1887, Nr. 31.

— Über subcutane Blutinjection und über eine neue Methode der intravenösen Transfusion. XI. Congress f. innere Medicin 1892.

— Zur Methode der subcutanen Anwendung des Arsens. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1896, Bd. 56.

Erklärung der Tafeln.

Sämtliche Zeichnungen sind nach Präparaten gefertigt, welche in Alkohol absolut. fixiert und mit Chenzinsky'scher Lösung gefärbt waren. Mikroskop: Leitz, Öl-Immersion $^1/_{12}$, Ocular 1, Tubuslänge 16.

Tafel I.

Fig. 1. Präparat von einer **acuten posthaemorrhagischen Anaemie** (post haematemesin), im Stadium der Blutkrise.

a Normale rote Blutkörperchen; die blassen sind haemoglobinärmer. *b* Normoblasten. b_1 Normoblast mit polychromatophilem Protoplasma. *c* und c_1 Normoblasten, bei denen der Kern im Begriff ist, auszutreten. *d* Freier, protoplasmaloser Normoblastenkern. *e* Lymphocyt. *f* polynucleärer Leukocyt.

Fig. 2. Präparat von **einfacher chronischer Anaemie** schwersten Grades (in einem Falle tertiärer Syphilis).

a Rote Blutkörperchen von sehr starker polychromatophiler Degeneration. *b* Höchste Haemoglobinverarmung der Blutscheiben; „Pessarformen". *c* Mikrocyten. *d* Blutplättchen. *e* Polynucleärer Leukocyt. *f* Grosser mononucleärer Leukocyt.

Tafel II.

Fig. 3. Präparat eines Falles von **progressiver perniciöser Anaemie** unbekannter Ursache, entnommen bei ziemlich schwerem Allgemeinzustand.

a Megalo- oder Gigantoblasten; das Protoplasma zeigt starke Polychromasie. *b* Auftreten färbbarer Pünktchen in Erythrocyten von normal färbbarem Protoplasma. *c* und *d* Polychromatophile Degeneration. *e* Megalocyten. *f* Normocyten.

Fig. 4. Präparat desselben Falles; einige Zeit später entnommen, bei völligem Wohlbefinden und auch objectiv vorzüglichem Allgemeinzustand.

a Punktierte Erythrocyten mit normalem und mit anaemisch degeneriertem Protoplasma. *b* Polynucleärer Leukocyt. *c* Normale rote Blutkörperchen. *d* Etwas vergrösserte Erythrocyten.

Fig. 5. Serie von Zellen aus einem Präparat **schwerer progressiver perniciöser Anaemie** unbekannter Ätiologie; zwei Tage ante mortem entnommen.

a Kernhaltige rote Blutkörperchen, deren intensive Kernfärbung sie als Normoblasten charakterisiert. a_1 und a_2 Kernteilungsfiguren in Erythrocyten; das Protoplasma fein punktiert. *b* Beginnende Karyolysis in einem Megaloblasten. *c* Erythroblasten mit grober Körnelung des Protoplasma. *d* Kernreste (?) und Punktierung des Protoplasma. *e* und *f* Fein punktierte rote Blutkörperchen. *g* Megalocyt mit zwei blauen Körnchen: Kernreste (?) im polychromen Protoplasma.



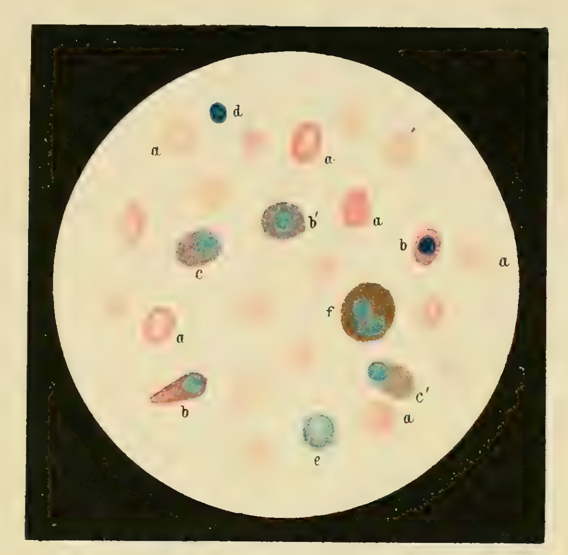


Fig. 1.

Acute posthaemorrhagische Anaemie; Blutkrise.

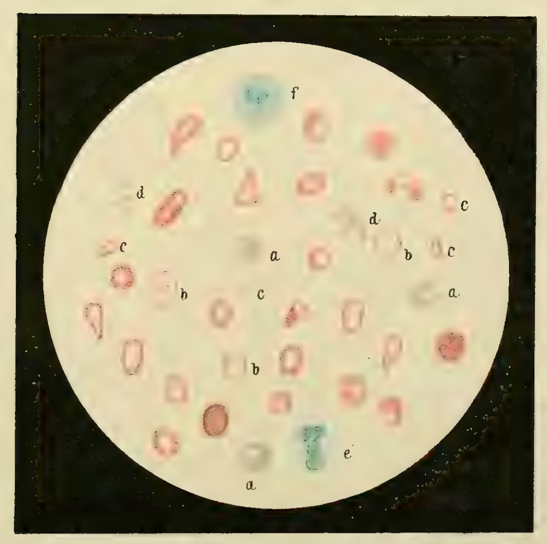


Fig. 2.

Einfache chronische Anaemie.

Gez. Paula Guenther. Lith. u. Kunstdruckerei v. Th. Bannwarth, Wien.

Verlag v. Alfred Hölder, k.u.k. Hof- u. Universitäts-Buchhändler in Wien.



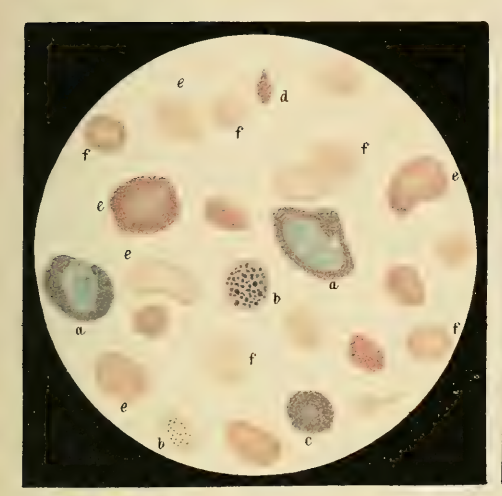


Fig. 3.
Progressive perniciöse Anaemie.

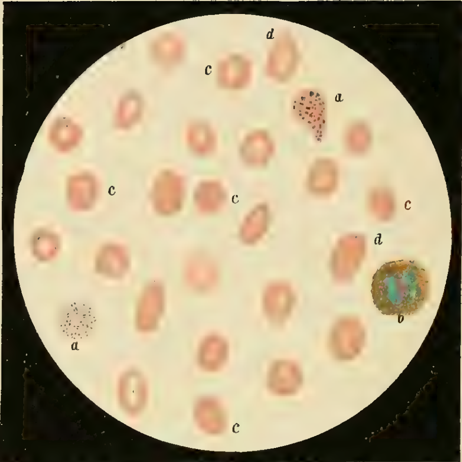


Fig. 4.
Dasselbe; Stadium der Remission.

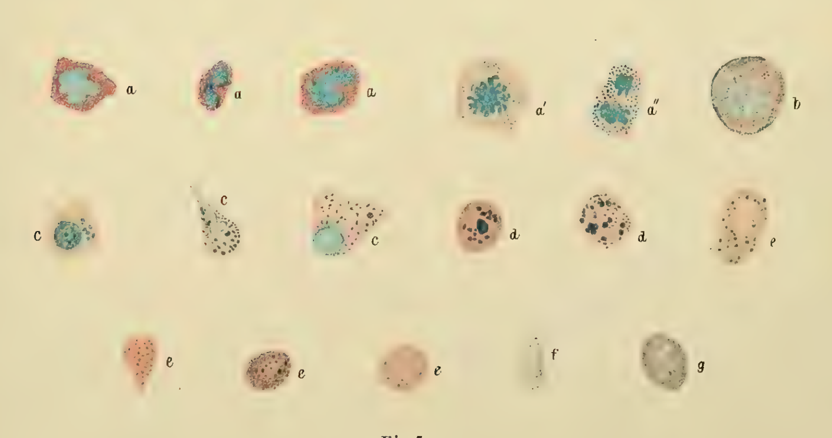


Fig. 5.
Erythroblasten und punktierte Erythrocyten.

Gez. Paula Guenther. Lith. u. Kunstdruckerei v. Th. Bannwarth, Wien.

Verlag v. Alfred Hölder, k.u.k. Hof- u. Universitäts-Buchhändler in Wien.



LEUKAEMIE.

PSEUDOLEUKAEMIE.

HAEMOGLOBINAEMIE.

VON

GEH. MED.-R. PROF. DR. P. EHRLICH
IN FRANKFURT A. M.

PRIVATDOCENT DR. A. LAZARUS
IN CHARLOTTENBURG

UND

DR. F. PINKUS
IN BERLIN.

MIT 3 TAFELN, DAVON 2 IN FARBENDRUCK UND 2 CURVEN.

WIEN 1901.
ALFRED HÖLDER
K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER.
I., ROTHENTHURMSTRASSE 13.

Druck von Adolf Holzhausen,
k. und k. Hof- und Universitäts-Buchdrucker in Wien.

Inhalt.

I. Die lymphatische Leukaemie.

Von Dr. **Felix Pinkus.**

Seite

II. Die myeloide Leukaemie.

Von Dr. A. Lazarus.

III. Die Haemoglobinaemie

(mit Ausnahme der paroxysmalen Haemoglobinurie).

Von Dr. A. Lazarus.

IV. Schlussbetrachtungen.

Von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **P. Ehrlich.**



I.

DIE LYMPHATISCHE LEUKAEMIE

VON

DR. FELIX PINKUS.



Einleitung.

Als **Leukaemie** wird eine Krankheit bezeichnet, deren eigentümlichstes Symptom die Vermehrung der weissen Blutkörperchen im kreisenden Blut ist, verbunden mit hyperplastischen Veränderungen der blutkörperchenbereitenden Organe.

Im Anfange der Lehre von der Leukaemie wurden zwei Formen dieser Krankheit unterschieden: die lienale und die lymphatische Leukaemie, je nachdem sich die Milz oder die Lymphdrüsen vergrössert fanden, und bis in unsere Tage wird noch vielfach an dieser Einteilung festgehalten. Betrachten wir aber die blutkörperchenbereitenden Parenchyme, auf deren Veränderung hin die Diagnose Leukaemie ausgesprochen werden kann, mit Hilfe der Untersuchungsmethoden, welche die moderne Mikroskopie uns kennen lehrte, so finden wir in ihnen nur wenig Stützen für diese alte Einteilung. Solange unsere Kenntnisse von der Form der Leukocyten, von ihrer Abstammung und von der Entstehung des Blutes überhaupt sich in den Grenzen bewegten, welche sie vor Neumanns Entdeckung der blutkörperchenbildenden Eigenschaft des Knochenmarks hatten, war es gleichgiltig, ob nach der grobklinischen Erscheinung oder nach der Histiogenese der Blutveränderung die genauere Entscheidung über die Art der Leukaemie gefällt wurde: die kleinzelligen Formen waren lymphatischer Entstehung und deckten sich in den meisten Fällen mit der als lymphatisch durch Lymphdrüsenvergrösserung sich klinisch darstellenden Erkrankung; die anderen waren lienaler Entstehung und konnten schon durch die Milzvergrösserung als solche erkannt werden. Virchows Unterscheidung der lymphatischen und lienalen Leukaemie hatte freilich bereits eine histiogenetische Bedeutung; die kleinen, einkernigen Zellen, die der lymphatischen Leukaemie zukommen, wurden aus den Lymphdrüsen, die der grösseren, meist mehrkernigen Zellen der anderen Form wurden nach dem damaligen Stande der Forschung aus der Milz abgeleitet. Mit der Darlegung Neumanns, dass in dem Knochenmark der Hauptort der Blutkörperchenbildung und speciell der Leukocytenentstehung sei, wurde die alte einfache Teilung unmöglich; bei

beiden Formen fanden sich — nahezu constant — Veränderungen im Knochenmark, und nunmehr wurden die meisten Fälle von Leukaemie überhaupt auf das Knochenmark bezogen. Wie bisher der Gang der Diagnose der oben gekennzeichnete gewesen war: Constatierung der Leukocytenvermehrung im Blut und Auffinden entweder des Milztumors — lienale Leukaemie, oder der Lymphdrüsenschwellungen — lymphatische Leukaemie, so ergab sich nun, aus Vermehrung der Leukocyten im Blut und auf dem Sectionstisch gefundener Veränderung des Knochenmarks, die myelogene Natur der Leukaemie. Je nach der Art der Knochenmarksveränderung wurden zwei Arten von Leukaemie unterschieden (Neumann): eine mit lymphadenoider Veränderung des Knochenmarks, welche der bisherigen lymphatischen Leukaemie grösstenteils entsprach, und eine mit pyoider Veränderung des Knochenmarks, welche einen grossen Teil der bisher als lienal bezeichneten Fälle umfasst.

Trotz des immensen Fortschrittes, den der Neumann'sche Fund für die Pathogenese der Leukaemie bedeutet, kam doch keine völlige Durchsichtigkeit in das Verhältnis der bisher genannten drei Leukaemieformen; hauptsächlich stand dem klaren Verständnis ein Punkt entgegen: die nichtausreichende Kenntnis der Histologie des Blutes, die Unmöglichkeit, die verschiedenen Formen der Leukocyten auseinanderzuhalten und einer jeden Ursprungsort nachzuweisen; ein Verlangen, dem bereits Virchow zu genügen gesucht hat, zu dessen Befriedigung aber nach seiner Einteilung in Lymphocyten und die grösseren weissen Blutkörperchen lange Zeit keine erheblichen Fortschritte mehr gemacht worden sind.

Die Bemühungen einer streng systematischen Scheidung der verschiedenen Leukocytenarten und des Nachweises ihrer Histiogenese sind erst seit Ehrlichs Vorgehen von Erfolg gewesen. Wir sind nunmehr fähig, durch die Untersuchung des Blutes allein bei Lebzeiten zu erkennen, in welcher Art die blutkörperchenbereitenden Organe erkrankt sind, und es hat sich herausgestellt, dass genau so wie der Fund Virchows schon vorbereitet, die Entdeckungen Neumanns bestätigt hatten, zwei Arten von Leukaemie scharf zu trennen sind: eine durch Vermehrung der Lymphocyten charakterisierte, mit der stets eine Vermehrung lymphadenoiden Gewebes einhergeht, und eine zweite, deren Erscheinungen mit einer bestimmten Veränderung des Knochenmarksgewebes verbunden sind, und deren Blutelemente nur aus dem Knochenmark stammen können.

Während das wahre Myeloidgewebe nach unseren heutigen Kenntnissen normalerweise auf das Knochenmark beschränkt zu sein scheint, hat es den Anschein, als ob das lymphatische Gewebe eines der weitestverbreiteten histologischen Elemente sei, nicht der Masse nach, aber

nach Ubiquität des Vorkommens. In seinen grösseren Anhäufungen ist es ja allbekannt als Lymphdrüsen und Lymphapparat der Schleimhäute. In kleinen Nestern ist es aber in völlig normalen Organen überall, wo darnach gesucht wurde, entdeckt worden, in den blutkörperchenbereitenden Geweben sowohl (Milz, Knochenmark) als in allen anderen Organen (Arnold, Ribbert).

Es ist nun sehr wohl möglich, dass bei relativ geringer Beteiligung der Lymphdrüsen irgend ein anderes lymphatisches Organ der Hauptsitz der Veränderung sei, die Tonsillen oder die lymphatischen Apparate des Darmtractus oder die Milz, da so gut wie die Lymphdrüsen alle anderen lymphadenoiden Gewebsteile dem Anstoss zur Wucherung Folge zu leisten vermögen. Alle diese Formen der lymphatischen Leukaemie haben ein gemeinsames Band in dem **lymphaemischen Blutbefund** und stellen sich gewissermassen als nur durch gewisse grobe Eigenheiten von einander geschiedene Erscheinungsweisen einer einzigen Krankheit dar. Der gemeinsame und nach klinischer Anschauung wichtigste Punkt ist die Blutveränderung; nach ihr wird die Affection benannt, und wir haben demnach mit exacter Nomenclatur eine lymphatische Leukaemie (oder vielleicht mit Walz noch besser Lymphocytenleukaemie) mit vorwiegender Beteiligung der Lymphdrüsen, eine lymphatische Leukaemie mit besonderer Beteiligung der lymphatischen Organe des Darmtractus, der Milz, des Knochenmarks u. s. w. Es wird auf diese Weise eine sachgemässe Einteilung erreicht, welche den Einteilungsbestrebungen nach Organen ohne genauere Berücksichtigung der Art der Blutveränderung bei weitem überlegen ist, wenn sie ihr auch im ganzen Umriss sehr ähnlich sieht. Der Unterschied ist eben der, dass unsere Art des Vorgehens, die durch Ehrlich begründet und wohl gestützt ist, eine histiogenetische Einteilung bietet und keine grobanatomische. Damit werden zugleich auch die Controversen über die Berechtigung einer gastrointestinalen, einer cutanen Leukaemie oder der anderen Arten, welche jemals aufzustellen versucht wurden, erledigt. Der Blutbefund muss die Art der Leukaemie ergeben (ob lymphatisch oder myelogen), der Organbefund (namentlich der klinische) kann nur Aufschlüsse über die Regionen gewähren, von denen das pathologische Product ausgeht.

Die lymphatische Leukaemie stellt demnach eine Krankheit dar, deren Hauptsymptome in der Blutveränderung, welche durch Vermehrung der Lymphocyten charakterisiert ist, und in der tumorartigen Vergrösserung lymphatischer Organe bestehen. Bei der Vermehrung der Lymphocyten im Blut kommt es weniger auf die absolute Zahl dieser Zellen überhaupt als auf die procentuale Vermehrung im Vergleich zu den übrigen Leukocyten an. Nicht die einfache Zahl des Verhältnisses der

Leukocyten zu den roten Blutkörperchen (W: R) bildet den Grund für die Diagnose „Leukaemie“, denn es giebt einfache polynucleäre Leukocytosen, deren Verhältnis W: R bei weitem nicht immer bei der Leukaemie erreicht wird (Leonard und Lloyd-Roberts, Petrone). Das ausschlaggebende Moment ist stets, wie uns Ehrlich gelehrt hat, die qualitative Abweichung der Leukocytenvermehrung von der Norm, die specifisch pathognomonische Art der Leukocytose.

Gehen wir eine grössere Zahl von Krankengeschichten von lymphatischer Leukaemie durch, so finden wir alle nur möglichen Abstufungen von hochgradigster Leukocytenvermehrung bis zu fast normaler Leukocytenzahl, einen in all seinen Zwischenstadien mit Beispielen belegbaren Übergang von Fällen mit starker Lymphaemie (lymphatische Leukaemie) zu solchen mit geringerer und allmählich gar keiner absoluten Vermehrung, bei denen der von der Norm abweichende Blutbefund nur noch in der relativen Vermehrung der Lymphocyten gegenüber den anderen weissen Blutkörperchen besteht.

Wir gelangen auf diesem Wege in das Gebiet jener anderen Krankheit hinüber, welche unter dem Namen der Pseudoleukaemie bekannt ist, einem Namen, welcher vor allem die Nicht-Identität mit der wahren Leukaemie und besonders das Nichtvorhandensein des vor allen anderen charakteristischen morphologischen Leukaemiesymptoms, der Leukocytenvermehrung, auszudrücken bestimmt ist. Das Wesen dieser Affection soll in der Übereinstimmung aller übrigen Symptome, namentlich in anatomischer Hinsicht, mit denen der lymphatischen Leukaemie, aber bei Mangel der Leukocytenvermehrung im Blut, bestehen.

Wenn wir aber die Blutbefunde einer grösseren Zahl von Pseudoleukaemiefällen (z. B. die Beobachtungsreihe von Westphal, Fälle von Pfeiffer, Fröhlich, v. Notthafft) betrachten, dann erscheint eine so einfache Scheidung dieser beiden Krankheiten nach der Morphologie des Blutes nicht begründet, denn wir finden eine reiche Auswahl von solchen, in denen deutliche Zeichen einer erheblichen — sich stets als relative Vermehrung der Lymphocyten darstellenden — Abweichung des Blutes von der Norm vorhanden sind. Wir müssen demnach den Blutbefund als ungenügend zur Unterscheidung zwischen lymphatischer Leukaemie und Pseudoleukaemie erklären. Diese Art der Unterscheidung wird weiterhin durch die Überlegung erschüttert, dass der Krankheitsbegriff der Pseudoleukaemie zu einer Zeit aufgestellt wurde, wo diese feinen Abnormitäten des Blutes noch nicht in Betracht gezogen werden konnten und die Begriffsbestimmung der Leukaemie nicht dieselben Grenzen hatte wie heute, unter dem Namen Leukaemie vielmehr nur hochgradige Vermehrungen der weissen Blutkörperchen begriffen wurden. Um so bedeutungsvoller ist die Feststellung, dass auch schon in früher

Zeit die Grenze zwischen diesen beiden Leiden als schwankend und die Unterscheidung als häufig in der Willkür des Beobachters liegend bezeichnet wurde (Winiwarter). Seitdem ist der Gedanke, dass es sich hier um nahe mit einander verwandte Vorgänge handle, wiederholt ausgesprochen worden, und als Beweis einesteils die Zwischenformen, in denen es im Belieben des einzelnen liegt, unter welchem von beiden Namen er die vorliegende Affection mit mässiger Lymphocytose führen will, anderenteils der bei ein und demselben Kranken beobachtete Übergang der Pseudoleukaemie in wahre lymphatische Leukaemie angeführt worden.

Wie wir in einem späteren Abschnitte (Diagnose der Pseudoleukaemie, S. 90 ff.) noch weiter ausführen müssen, darf aber die Umgrenzung der Pseudoleukaemie nicht so weit ausgedehnt werden, wie es in den 30 Jahren seit der Aufstellung dieses Krankheitsbildes mit Vorliebe geschehen ist. Neuere Erfahrungen zwingen zu einer schärferen Umgrenzung des Begriffes der Pseudoleukaemie. Nach Abtrennung aller andersartigen Affectionen bleibt eine Gruppe von Fällen zurück, welcher allein dieser Name zukommt, und welche nach der Ähnlichkeit der Bluthistologie und des gesamten klinischen Aspects in naher Beziehung zur lymphatischen Leukaemie steht, ja vielleicht mit ihr zu einem Krankheitsbilde zusammengefasst werden darf.

Trotz aller Übergänge und trotz der Unsicherheit, welche die Fortschritte der Bluthistologie in der Abgrenzung der wahren lymphatischen Leukaemie von den Affectionen mit geringerer Lymphocythaemie gebracht haben, müssen wir bisher doch beide Krankheiten als gesonderte Leiden nebeneinander betrachten. Wir dürfen es nicht wagen, auf unsere jetzigen Kenntnisse von den lymphocythaemischen Zuständen bereits abschliessende Urteile aufbauen zu wollen. Es bestehen zwischen den ausgesprochenen Fällen doch noch zu grosse Differenzen, die sich einer auf der scheinbar gemeinsamen Histiogenese begründeten Vereinigung entgegenstellen. Neue Untersuchungen müssen und werden neue Gesichtspunkte eröffnen; vielleicht wird die Zukunft es gestatten, sichere Unterabtheilungen in diesem Gebiete aufzustellen und in der noch so unklaren Morphologie, Pathogenese und Aetiologie die Lücken unseres Wissens zu ergänzen.

Als lymphatische Leukaemie wird eine durch Vermehrung des lymphadenoiden Gewebes in den Organen und durch Erhöhung der Lymphocytenzahl im Blute charakterisierte Krankheit bezeichnet. Dieses Symptomenbild stellt sich in zwei Verlaufsarten dar, welche als acute und als chronische lymphatische Leukaemie unterschieden werden.

Die acute lymphatische Leukaemie, eine in wenigen Wochen mit ausserordentlicher Prostration der Kräfte und Organdegeneration zum Tode verlaufende Krankheit, bei der die lymphatische Tumorbildung — bei hochgradig lymphocythaemischem Blutbefunde — oft sehr in den Hintergrund tritt, macht den Eindruck einer acuten Infectionskrankheit.

Die chronische lymphatische Leukaemie erzeugt in vielmonate- bis jahrelanger allmählicher Zunahme mächtige lymphatische Tumoren und führt entweder durch Kachexie oder durch eine der acuten Leukaemie vergleichbare terminale Steigerung des leukaemischen Processes zum Tode, falls nicht durch Complicationen, intercurrente Krankheiten oder Compression lebenswichtiger Organe (namentlich im Respirations- und im Circulationssystem), das Ende vorzeitig herbeigeführt wird.

Es handelt sich, wie aus dieser kurzen Übersicht bereits zu entnehmen ist, um zwei von einander verschiedene Affectionen, denen der Ort und die Art der pathologischen Veränderung gemeinsam ist; um einen mit denselben anatomischen Symptomen verbundenen, einmal acuten, einmal chronischen Verlauf. Von der Klarlegung der Ätiologie ist zu erhoffen, dass wir Auskunft darüber erhalten, ob es sich hier um denselben pathologischen Vorgang mit verschiedener Verlaufsweise oder um verschiedene Krankheiten mit ähnlichen pathologisch-anatomischen Veränderungen handelt.

A.

Die acute lymphatische Leukaemie.

Der Begriff der **acuten lymphatischen Leukaemie** umfasst sämmtliche bisher bekannt gewordenen acuten Leukaemiefälle. Es ist noch kein einwandsfreier Fall beschrieben worden, welcher einen anderen als lymphatischen Blutbefund geliefert hätte, in dem die hauptsächlichste Veränderung ein anderes blutkörperchenbildendes Gewebe betroffen hätte als das lymphatische. Bei allen acuten Leukaemiefällen, welche als myelogen oder lienalmyelogen bezeichnet wurden, hat dieser Name nicht die Bedeutung, welche ihm nach den Darlegungen unserer Einleitung zukommt; vielmehr basiert diese Bezeichnung auf der Localisation der grobanatomischen Veränderungen, es wird damit nur ausgesagt, dass das Knochenmark allein oder nur Milz und Knochenmark betroffen waren, während eine Anschwellung von Lymphdrüsen fehlte oder klinisch geringfügig war. Da aber die Bezeichnung nicht nach dem grobanatomischen Befund, sondern nach der histologischen Beschaffenheit getroffen werden soll, dürfen wir uns mit dieser Art Namengebung nicht einverstanden erklären. Bei genauerer Nachforschung stellt es sich heraus, dass die afficierten Organe stets eine Neubildung von Lymphocyten — teils von kleiner Form (gewöhnliche Lymphocyten), teils von grösserer (grosse Lymphocyten) — darboten. Die grossen Lymphocyten entsprechen den von vielen Autoren in diesen Fällen als Markzellen bezeichneten Gebilden.[1])

So unberechtigt die Bezeichnung dieser Zellen als Markzellen ist — sie kommen im Knochenmark in grösserer Menge nur bei diesen leukaemischen Hyperplasien vor — so wenig darf die Bezeichnung einer acuten Leukaemie mit alleiniger Beteiligung des Knochenmarks als myelogen für zweckentsprechend angesehen werden. **Myelogen** (oder

---

[1]) Der Name „Markzellen" (Müller) wird gerade von dem massenhaften Vorkommen dieser Zellen im acut-leukaemischen Knochenmark hergeleitet. Nach diesem Fundort und durch die Ähnlichkeit ihrer Form sind sie dann eine Zeitlang mit den Ehrlich'schen Myelocyten, den Vorstufen der polynucleären neutrophilen Leukocyten, zusammengefasst worden; sie sind aber von den neutrophilen Myelocyten Ehrlichs sowohl ihrer Form und ihren tinctoriellen Eigenschaften nach, als auch wegen ihres vollkommen verschiedenen Entwicklungsganges streng zu unterscheiden (s. Teil I, S. 48, 51).

noch besser **myeloid,** cf. den Abschnitt über die myeloide Leukaemie) bedeutet bei unserer Namensgebung nicht einfach das Herstammen aus dem Knochenmark, sondern die Entstehung durch Hyperplasie einiger bestimmten Knochenmarkselemente. Der Sinn des Wortes ist nicht in seiner wörtlichen Übersetzung zu suchen; es ist vielmehr ein terminus technicus mit scharf präcisierter Bedeutung — ebenso wie **lymphatisch** in unserem Sprachgebrauch nicht einfach die Entstehung aus den Lymphdrüsen angeben soll, sondern die Entstehung aus einem Gewebe, welches eine bestimmte Form von Zellen erzeugt, welche in der allgemeinen Histologie Lymphocyten heissen.

In den von früheren Autoren als myelogene acute Leukaemie beschriebenen Fällen war die Hyperplasie des Knochenmarks stets eine aus Lymphocyten, grossen oder kleinen, zusammengesetzte.

Es ist in diesen Fällen übrigens gar nicht einmal anzunehmen, dass einzig und allein das Knochenmark der Ausgangspunkt der Leukaemie sei; vermutlich sind die übrigen lymphatischen Apparate gleichfalls an der Hyperplasie beteiligt, und nur durch die rapide Ausfuhr ihrer Producte in die Blutbahn hinein wird jede klinisch oder anatomisch sichtbare Vergrösserung der Lymphdrüsen, der Milz und anderer lymphatischer Organe verhindert. Bezeichnend hiefür ist die Thatsache, dass alle von Neumann für die Existenz einer reinen myelogenen Leukaemie mit lymphadenoider Hyperplasie des Knochenmarks angeführten Fälle, so weit sie sich nach den gemachten Angaben genauer controlieren lassen, der acuten Leukaemie zuzuzählen sind. In gleicher Weise sind Fälle acuter Leukaemie, in denen sich überhaupt nirgends eine grobsinnlich wahrnehmbare Veränderung der blutbildenden Organe gefunden hat, und welche zum Beweise für die Theorie der Leukaemieentstehung im Blute selbst angeführt werden (Hirschlaff), in der Art zu erklären, dass die rapide Ausschwemmung nirgends, auch im Knochenmark nicht, eine stärkere Ansammlung lymphatischen Gewebes hat zu stande kommen lassen.[1])

Dass eine gewisse formative Reizung, vielleicht bedingt durch den mechanischen Verdrängungsvorgang bei der Einschaltung der neugebildeten lymphatischen Zellanhäufungen, in diesen Fällen auch die wirklichen Myelocyten trifft, kann wohl zugegeben werden und wird durch das vereinzelte Vorkommen dieser Myelocyten im Blute Acut-leukaemischer bewiesen. Den Hauptfactor der acuten Leukaemie bildet aber ausnahmslos die Hyperplasie des wo auch immer localisierten lymphadenoiden Gewebes.

---

[1]) Die gewöhnlich als Beweisstücke für die Leukaemie ohne anatomisches Substrat citierten Fälle von Leube und Fleischer, Heuck bieten völlig ausreichende Veränderungen des Marks dar.

a) Symptome und Verlauf.

Die acute lymphatische Leukaemie ist eine nur wenige Tage bis einige Wochen, ausnahmsweise auch wenige Monate dauernde Krankheit, welche, ähnlich einer acuten Infectionskrankheit, unter Asthenie und anderen Allgemeinerscheinungen, häufig mit Fieber verbunden, in rapidem Verfall zum Tode führt.

Die Beschreibungen von Fällen dieser Erkrankung sind seit der Zeit, als Ebstein den Begriff der acuten Leukaemie hervorhob, häufig geworden. Einzelne Autoren (A. Fraenkel, Bradford und Shaw) haben ganze Reihen solcher Kranker im Laufe weniger Jahre beobachtet, eine Thatsache, die in höchstem Grade dafür spricht, dass bei weitem nicht alle Fälle dieses Leidens zur Kenntnis gelangen, sei es nun, dass sie nicht publiciert, sei es, dass sie oft noch nicht erkannt werden. Die Häufigkeit der Affection ist demnach wahrscheinlich viel grösser, als sich aus der Gesamtzahl der publicierten Fälle schliessen lässt. Daher ist die Aufstellung statistischer Daten nur von geringem Werte. Unter den beschriebenen Kranken waren fast zwei Drittel männlichen Geschlechtes. Relativ häufig waren Kinder befallen; die niederste Altersgrenze beginnt mit der Geburt (Pollmann),[1]) die höchste bisher beobachtete beträgt 73 Jahre (Pineles); die weitaus meisten Kranken waren jünger als 40 Jahre.

Der **Beginn** der acuten lymphatischen Leukaemie ist entweder plötzlich oder schleichend. Die Kranken fühlten sich in einer Reihe von Fällen bis zum Tage vor der Erkrankung noch völlig wohl, und die Symptome setzten so plötzlich ein, dass Krankheitsbeginn und Bettlägerigkeit fast zusammenfielen. In den übrigen Fällen bestanden tage- oder wochenlang Allgemeinerscheinungen, welchen vielleicht der Wert von Prodromen beizumessen ist, die aber möglicherweise schon der Bluterkrankung selbst zuzurechnen sind. Genauere Untersuchungen aus diesem Vorstadium leichter Allgemeinerscheinungen, welche namentlich mit Rücksicht auf die Entstehung der Blutveränderung von der grössten Wichtigkeit wären, fehlen vollkommen, denn nichts weist auf die Schwere und namentlich die Art der Erkrankung hin.

Es muss als sehr wahrscheinlich betrachtet werden, dass auch in den plötzlich mit schwerer Krankheit einsetzenden Fällen der wirkliche Beginn der Affection einige Zeit vor den klinischen Beginn zurückzulegen sei, und dass die Krankheit symptomlos oder wenigstens unbeachtet schon

---

[1]) Ob die foetale Leukaemie, welche mit dem Tode des zu früh geborenen Kindes intra partum endet, hierher gehört, und ob es sich bei dieser Affection überhaupt um eine der Leukaemie der Erwachsenen vergleichbare Erkrankung handelt, lässt sich aus den vorliegenden Beschreibungen (Sänger, Klebs, Eppinger) nicht entscheiden.

eine zeitlang im Körper sich befunden hat. Es findet sich nämlich auch in den acut einsetzenden Fällen schon bei der ersten Untersuchung, welche zuweilen sehr früh vorgenommen wurde, der Blutbefund lymphatischer Leukaemie; ja es ist sogar bei völligem subjectiven Wohlbefinden, nachdem durch eine auffallend starke Blutung auf eine etwaige Blutkrankheit hingewiesen worden war, eine hochgradige Leukaemie constatiert worden (Theodor).

Andererseits liegen in einigen wenigen Fällen genaue Untersuchungen des Blutes vor dem Auftreten des leukaemischen Blutbefundes vor, welche mit völliger Bestimmtheit den Beginn der ausgesprochenen Leukaemie festzustellen erlauben. Indessen befanden sich die betreffenden Patienten wegen anderer Affectionen meist schwer anaemischer Natur in Beobachtung, welche nicht mit den oben erwähnten Prodromen der acuten Leukaemie zu identificieren sind.

Die ersten Symptome, welche manchmal viele Wochen lang vorhergehen, bestehen in allgemeiner Schwäche, Kopf-, Halsschmerzen, Atemnot, Schwere auf der Brust und in den Gliedern, sonstigen vagen Symptomen einer drohenden Krankheit (Schwindel, Fiebergefühl). Zuweilen deutet schon die Localisation dieser Prodrome auf eine Bluterkrankung hin. So sind einige Fälle, die mit Schmerzen in der Milzgegend begannen, bekannt; Fälle, die wie ein acuter Gelenkrheumatismus, sogar mit Schwellung der Gelenke, einsetzten (A. Fraenkel). Auffallend häufig macht sich ein bleiches Gedunsensein des Gesichtes bemerkbar, dem sich dann nicht selten Nasenbluten sowie Blutungen und Entzündungserscheinungen an der Schleimhaut des Mundes, namentlich am Zahnfleisch und im Rachen (vornehmlich den Gaumentonsillen), gesellen (Bradford und Shaw).

Während die allgemeinen Krankheitserscheinungen nur die Symptome teilen, welche auch andere, einer raschen Auflösung entgegeneilende Krankheiten darbieten, sind einige Eigentümlichkeiten hervorzuheben, die die acute Leukaemie präcis zu erkennen gestatten oder wenigstens die Diagnose einer schweren Affection des Blutes zu stellen erlauben.

1. Die groben Zeichen einer **Anschwellung der lymphatischen Organe:** Lymphdrüsen, Milz, zuweilen lymphatischer Apparate der Mundhöhle (besonders Tonsillen).

a) Die Anschwellung der **Lymphdrüsen** fehlt fast niemals ganz. Ihr Grad ist verschieden, erreicht aber nie die hohen Grade der chronischen lymphatischen Leukaemie. In einigen Fällen waren die grössten Drüsen nicht über haselnussgross. Manchmal ist die Lymphdrüsenvergrösserung so unbedeutend, dass erst gegen das Lebensende hin einige leicht vergrösserte Halsdrüsen wahrgenommen werden. Bisweilen wurden sogar erst bei der Obduction die Drüsen leicht geschwellt gefunden. Andererseits kann die Drüsenschwellung auch gegen das Lebensende hin

wieder verschwinden, entweder zugleich mit einer Zunahme der Blutlymphocytose (Gilbert und Weil, Green) oder unter Verschwinden der Lymphaemie (cf. S. 23). In den meisten Fällen besteht die anfängliche und auch die im Verlauf stärkste Drüsenschwellung am Hals, zuweilen nur einseitig. Selten sind aber so grosse Differenzen im Befallensein der verschiedenen Drüsengruppen, wie man sie häufig bei der chronischen Lymphaemie, der Regel nach bei der Pseudoleukaemié, antrifft. Die Drüsen sind meist wenig oder gar nicht empfindlich (doch ist auch erheblicher Druckschmerz beobachtet worden) und gegen einander und gegen die unterliegenden und die bedeckenden Weichteile leicht verschieblich. Beim Vorhandensein von Schmerzen in den Drüsen und namentlich bei Verlötung derselben untereinander wird man allerdings nicht allzusicher die leukaemische Bedeutung dieser leichten Drüsentumoren behaupten dürfen, zumal in der Munderkrankung häufig eine locale Ursache einfach entzündlicher Schwellung gegeben ist (Ebstein). Die Consistenz der Drüsen ist meistens derb, nur selten ist fast zerfliessende Weichheit einzelner Gruppen constatiert worden.

b) Die **Milz** ist nur in weniger als einem Drittel der Fälle (Fussell, Jopson und Taylor) von normaler Grösse. Die somit als Regel zu betrachtende Schwellung ist meistens nicht sehr erheblich, doch sind (namentlich bei Kindern) auch kolossale Milzen beschrieben worden (Eichhorst, Müller, Theodor). Deutlicher als bei den Lymphdrüsen wurde bisweilen an der Milz eine rapide Vergrösserung während des kurzen Krankheitsverlaufes beobachtet. Das Organ füllt dann, von Tag zu Tag zunehmend, die ganze linke Seite des Abdomens aus; es ist durch die Bauchdecken hindurch als flachkugelig begrenzte Protuberanz zu sehen, zuweilen (bei stärkerer Abmagerung) so deutlich, dass durch das Auge schon die Grenzen bestimmbar sind; und ebenso deutlich fühlt man den derben, in allen Durchmessern gleichmässig verdickten Tumor mit scharf umgreifbaren Rändern und deutlichen Incisuren am Vorderrande. Die Ränder sind manchmal rund um die Milz herum — mit Ausnahme eines kleinen Teiles der Kuppel — abtastbar, da das ganze Organ nicht selten von seiner Befestigungsstelle in der Art einer Wandermilz nach unten sinkt.

c) Die **Gaumentonsillen** sind in ungefähr der Hälfte der Fälle vergrössert. Ein sicherer Zusammenhang mit der Stärke der Halslymphdrüsenschwellung lässt sich nicht feststellen; zuweilen befindet sich allerdings auf der Seite der stärkeren Tonsillarvergrösserung auch die stärkere Halsdrüsenschwellung (Bradford und Shaw, Fall 3). Besonders, wenn auch nicht ausschliesslich disponiert zur Tonsillenschwellung scheint das Kindesalter zu sein. Der Adspect ist entweder der einer einfachen Vergrösserung oder einer Vergrösserung mit Blutung in das Gewebe; nicht

selten sind die Tonsillen mit nekrotischem, diphtherieartigen oder blutigen Belag überzogen.

2. Die hervorstechendsten und eigentümlichsten klinischen Erscheinungen bieten die für die acute Leukaemie charakteristischen **Blutungen** und ihre **Folgezustände** dar. Vor allem kommen hier in Betracht die an der äusseren Haut und den sichtbaren Schleimhäuten, sowie im Augenhintergrund wahrnehmbaren Hämorrhagieen; von den Blutungen im Innern des Körpers sind ferner an ihren klinischen Folgen diejenigen in den Darm, in die Blase, in das Gehirn und in das Ohrlabyrinth während des Lebens erkennbar.

Die **Hautblutungen** treten als Petechien am Rumpf und an den Extremitäten auf, ohne regelmässige oder Lieblingslocalisation. Ihre Grösse ist meistens gering, von Stecknadelkopfgrösse an, es kommen aber auch sehr ausgedehnte Blutextravasate vor. Ihr weiterer Verlauf ist an der Haut meistens der gewöhnlicher Petechien: schnelles Verschwinden mit Pigmenthinterlassung und den üblichen Umfärbungen des Blutfarbstoffes. In grossen cutanen Blutungen ist die Hauternährung in so hohem Grade gestört, dass eine Erweichung mit nachfolgender Durchbrechung der Haut eintritt. Es entstehen so zuweilen grosse und tiefgreifende **Nekrosen der Haut,** welche rapides Fortschreiten und nicht die geringste Tendenz zur Heilung zeigen. Ihre Entstehung ist teils in der Unterernährung des stets lymphomatös infiltrierten Gewebes begründet, in dem die Blutung zu stande kam, teils (als directe Ursache) durch leichtes Trauma (decubitusartig) bedingt. Dass gegen leichteste Verletzungen die acut-leukaemische Haut anscheinend in ganz hervorragendem Masse empfindlich ist, und dass ihr nur eine sehr geringe Tendenz zur Verkleinerung einmal entstandener Hautdefecte innewohnt, beweist die foudroyante Nekrose der Unterschenkelhaut, die sich in einem Falle an eine Vesicatorapplication anschloss (Leube und Fleischer).

Im **Munde** sitzen die kleinen Blutungen entweder in anscheinend intacter Umgebung oder auf der durch Schwellung oder Nekrose und Ulceration veränderten Schleimhaut. Ihr Sitz ist vor allem das Zahnfleisch, dann der Gaumen, die Schleimhaut der Wangen, des Rachens und der Nase. Die einfachen Petechien des Mundes und der Nase haben an sich keine ernstere Bedeutung, so lange die Schleimhaut selbst intact ist. Gefährlich können aber die Arrosionen auch relativ kleiner Gefässe werden, wenn die Schleimhaut geschwollen und nekrotisch ist und jede noch so leichte Berührung zu starken und namentlich anhaltenden Blutungen Anlass giebt. Heftigere Blutungen vermögen sogar die Schleimhaut, die ja niemals an den Stellen des Gefässrisses völlig intact ist, sondern stets schon vorher zellig infiltriert war, zu durchbrechen und zu lebensgefährlichen Blutverlusten (namentlich von der Nase aus) zu führen.

An der Stelle der Blutungen können hier noch häufiger als an der Haut Nekrosen und Ulcerationen entstehen, oft klein, zuweilen aber nomaartig, gross und rapide die Wangenschleimhaut zerstörend.

Fast in allen Fällen sind Blutungen des **Augenhintergrundes** gefunden worden; sie stellen sich als kleinere und grössere Herde dar, zuweilen mit weissem Centrum, oft umgeben von einer Netzhauttrübung. Ihre klinischen Erscheinungen werden zuweilen sogar als charakteristisch für Leukaemie bezeichnet (zarte schleierartige Netzhauttrübung ausserhalb der Blutung, stärkere Erweiterung der Venen als der Arterien: Elschnig), doch dürften diese feinen klinischen Merkmale häufig in zu undeutlicher Form vorhanden sein, um eine sichere Unterscheidung von anderen schweren Anaemieen zu gestatten.

Die, wie wir bei der Besprechung der anatomischen Veränderungen noch sehen werden, sehr häufigen Blutungen im **Gehirn** und seinen Häuten machten nur in wenigen Fällen, bei besonderer Ausdehnung, hochgradigere, den angerichteten Zerstörungen entsprechende Symptome. Bei Blutungen aus den Hemisphären in die Ventrikel hinein sind Hemiplegieen beobachtet worden, bei noch ausgedehnteren Blutungen in multiplen, grossen Herden nur allgemeine Bewusstlosigkeit (A. Fraenkel). Diese Blutungen wurden stets nur wenige Stunden bis einige Tage überlebt und sind wohl fast immer als die unmittelbare Todesursache anzusehen.

Mehrmals gefundene Lähmungen peripherischer **Hirnnerven** (Facialisäste und Acusticus) konnten bei der Obduction zum Teil auf Blutungen in deren Substanz zurückgeführt werden (Eichhorst, Schwabach). Die Affection des Acusticus und des inneren Ohres erzeugte neben Taubheit, die zuweilen plötzlich einsetzte, nicht selten das als Menière'scher Symptomencomplex bekannte Bild (Schwabach).

Nicht selten sind Blutungen aus dem **Darm**, der **Harnröhre** und der **Vagina**, welche zuweilen, ähnlich den Haemorrhagien aus dem Mund und der Nase, die directe Todesursache bildeten. Sie sind die Folge von Gefässrupturen in den entsprechenden inneren Organen; ihren Sitz und ihr Zustandekommen, welche klinischer Erkennung oft sich entziehen, werden wir bei der anatomischen Betrachtung noch genauer kennen lernen. Westphal beschreibt eine heftige Blutung nach der Punction der Milz mittelst feiner Canüle.

3. Zu den eben beschriebenen Blutungen der Schleimhäute kommen in einer Reihe von Fällen hochgradige **Schwellungen und Verschwärungen**, ganz besonders auf der häufigen Traumen ausgesetzten Mund- und Rachenschleimhaut. Sie gehen häufig aus dem Zerfall von Stellen hervor, welche schon durch die auf ihnen vorhandenen Blutungen Zeichen tieferer Läsion darbieten; oft aber entstehen sie auch an scheinbar intacten Stellen, an denen freilich mikroskopisch stets bereits hochgradige

Veränderungen (lymphomatöse Infiltration) nachgewiesen werden können. Diese Nekrosen der Mucosa stellen, wo sie vorkommen, (nach Nobel in 70 % der Fälle), eines der eigentümlichsten Symptome der acuten Leukaemie dar, welches diese Krankheit mit nur wenigen anderen gemeinsam hat, und welches oft auf die richtige Diagnose hinweist (ein Punkt, den vor allen Bradford und Shaw hervorheben). Der Sitz dieser Schleimhautveränderung ist vor allem das Zahnfleisch und die Lippen, dann Gaumen, Uvula, Wangenschleimhaut, Zunge. Zuweilen ist in ähnlicher Weise auch die Nase und der Kehlkopfeingang nebst Epiglottis ergriffen.

Die Affection besteht im Anfange aus einer ziemlich derben Anschwellung (Infiltration mit Lymphocyten) unter der intacten Schleimhautfläche. Das Zahnfleisch schiebt sich dadurch bis an die Zahnschneiden empor, manchmal verschwinden die Zähne sogar ganz in dieser Schwellung. Durch die im Munde stets vorkommenden leichten Traumen dringen in die gedehnte, verdünnte und leicht verletzbare Schleimhaut Entzündungserreger ein und erzeugen stellenweise Nekrosen. Die infolge der Verlegung der Nase meistens bestehende Mundatmung trägt zur Austrocknung der Mundschleimhaut bei und giebt gleichfalls Veranlassung zum Eindringen bacterieller Schädlichkeiten. Die Folge ist teils ein schmieriger nekrotischer Belag, teils eine Ulceration der Schleimhaut. Die jauchige Zersetzung dieser abgestorbenen Massen erzeugt die foetidesten Ausdünstungen und entsetzlichen Gestank des dem Munde entströmenden Atems. Es besteht andauernder Speichelfluss. Die Zähne sitzen nur locker in die nunmehr schwammigen Reste der Schleimhaut eingebettet; bei jeder Berührung entsteht eine Blutung: ein Zustand, welcher meistens völlig identisch ist mit den für Skorbut charakteristischen Munderscheinungen.[1])

4. Die Erscheinung, welche der Krankheit den Namen gegeben hat, und die allein das sichere Erkennungszeichen der Leukaemie darstellt, ist die **Vermehrung der weissen Blutkörperchen im kreisenden Blut.** Die absolute Zahl kann bis auf mehr als eine halbe Million im Cubikmillimeter ansteigen. Da nicht selten gleichzeitig eine erhebliche Verminderung der roten Blutkörperchen eintritt, erhält man zuweilen Verhältniszahlen der weissen zu den roten Zellen wie 1 : 3 bis 1 : 2. Meistens ist allerdings die Vermehrung der Leukocyten nicht so immens, so dass Verhältniszahlen um 1 : 10 herum, bis 1 : 20, zu den häufigsten gehören.

---

[1]) Nach der vorzugsweisen Entwicklung eines der drei bisher besprochenen Symptome unterscheiden Gilbert und Weil drei klinische Formen der acuten Leukaemie:

1. Die typische acute Leukaemie, bei der die Schwellung lymphatischer Apparate im Vordergrund steht;
2. die haemorrhagische Form, deren Hauptmerkmal Blutungen sind;
3. die pseudoskorbutische Form mit Blutungen und Verschwärungen im Gebiete der Schleimhaut des Mundes und der Nase.

In dieser grossen Leukocytenmenge beträgt die Zahl der polynucleären neutrophilen Zellen nur wenige Procente, sie ist demnach höchstens normal, meistens sogar vermindert. Eosinophile Zellen sind selten, fast immer bedeutend unter 1 %, vereinzelt mehr als 1 % (Bradford und Shaw 1·6 %). Nur zuweilen ist ein geringer Procentsatz von neutrophilen Myelocyten gefunden worden (0·4 und 0·6 % in zwei von den Fällen von Bradford und Shaw). Wenn der Fall von Bloch und Hirschfeld, wie die Verfasser wollen, zur Leukaemie zu rechnen wäre und nicht zur Anaemia infantium pseudoleucaemica, würde er mit seiner Zahl von 10·26 % Myelocyten das bisher bekannte Maximum darstellen. Es seien hier einige Fälle aus der Literatur, welche besonders exacte Zahlenangaben darbieten, tabellarisch zusammengestellt:

	W	R	W : R	Lymphocyten klein %	Lymphocyten gross %	Myelocyten %	Eosinophile %	Neutrophile polynucleäre %	Haemoglobin %
T. Mc Crae	26.000	1,700.000	1 : 65	87	2	1 Exemplar	1	—	35
Kühnau	120.000	2,500.000	1 : 25	85	10	—	5 (Eosinophile und Neutrophile zusammen)		—
Fussell, Jopson und Taylor	134.000	800.000	1 : 6	88·84	5·48	—	—	1·52	—
„	362.000	1,273.000	1 : 3·5	79·37	5·54	—	0·09	11	32
Gilbert und Weil	22.010 bis 46.400	4,500.000 bis 1,840.000	1:205 bis 1 : 39	60	100 (klein und gross zusammen)	0	—	0	—
Körmöczy	6000 bis 107.000	2,300.000 bis 1,600.000	1:383 bis 1 : 15	10	65; zusammen 95	—	5 (Eosinophile und Neutrophile zusammen)		30 bis 20
Bradford und Shaw	34.500 bis 68 000	2,250.000 bis 1,500.000	1 : 72 bis 1 : 22	12·2 bis 13·4	61·8 bis 64·3	0	26 bis 22·3 (Eosinophile und Neutrophile zusammen)		26
„	74.000 bis 280.000	2,500.000 bis 2,000.000	1 : 33 bis 1 : 7	6·9	90·4	0·6	1·6	0·5	40 bis 30
„	—	—	—	0·88	98·49	0·4	0·23	0	—
Hirschlaff	43.600 bis 240.000	960.000	1 : 22 bis 1 : 4	90 (klein und gross zusammen)		—	—	—	20 bis 15
Pineles	550.000	3,500.000	1:3·6	96 (klein und gross zusammen)		—	—	—	—
Brandenburg	29.200 bis 92.000	4,100.000 bis 2,000.000	1 : 140 bis 1 : 21	72—95 (klein und gross zusammen)		1	2	25 bis 4	76 bis 63

Die Vermehrung betrifft somit ganz ausschliesslich die **Lymphocyten.**

Das Aussehen dieser Zellen ist im ersten Heft dieses Bandes von Ehrlich und Lazarus (S. 45 ff.) genau beschrieben. Es handelt sich um einkernige Zellen von der Grösse eines roten Blutkörperchens und etwas geringer bis zum zwei- bis dreimaligen Umfange eines solchen. Man unterscheidet sie hauptsächlich nach den Grössenverhältnissen und trennt die beiden Extreme unter den Namen der kleinen und der grossen Lymphocyten von einander; es sind aber zwischen beiden in jedem Blut alle Grössen- und Formzwischenstufen vorhanden.

Diese Zellen sind einkernig. Der Kern liegt central, ist rund, scharfbegrenzt und färbt sich im Trockenpräparat gleichförmig mit allen Kernfarben; je kleiner der Lymphocyt ist, desto dunkler. In den Kernen der kleinen Lymphocyten sind eine (oder auch zwei) runde, scharfumschriebene helle Lücken zu sehen (Kernkörperchen). Diese Körperchen sind besonders gut im frischen Präparat nach Zusatz schwacher Essigsäure zu sehen. Die Kerne der grossen Lymphocyten weisen häufig eine grössere Zahl heller Stellen auf.

Im mikroskopischen Schnittpräparat zeigen die kleinen Formen wenigstens (bei Sublimathärtung) eine sehr deutliche Kernstructur, welche aus 2—3 im Centrum des Kernes liegenden und 5—10 am Rande herumgruppierten Chromatinmassen besteht. Alle diese dunklen Körner stehen vermittelst eines ziemlich groben Netzes von Chromatinfäden unter einander in Verbindung, das um so dichter ist, je kleiner der Kern, um so weitmaschiger, je grösser er ist.

Das Protoplasma umgiebt allseitig den Kern, der aber nicht selten ein wenig excentrisch liegt. Meistens ist die Protoplasmastructur weder im Trockenpräparat, noch im Schnitt deutlich zu erkennen. Häufig findet man es durch basische Anilinfarben gleichmässig dunkelgefärbt (basophil, und zwar stärker noch als den Kern), zuweilen mehr körnig, zuweilen lässt sich aber eine Art unregelmässig wabiger Structur erkennen, die in besonders deutlichen Exemplaren sich als lockeres, zartfaseriges Netzwerk darstellt.

Bei der acuten lymphatischen Leukaemie treten die kleinen Lymphocytenformen an Häufigkeit meistens zurück, so dass das Bild von den grossen Lymphocyten beherrscht wird, deren Aussehen durch den grossen, fast die ganze Zelle ausmachenden, gleichmässig und hell tingierten Kern und das schmale, von eosinophilen, neutrophilen und Mastzellkörnern freie Protoplasma, das die basischen Farben besser annimmt als die sauren und bisweilen sogar eine Art krümeliger basophiler Körnelung aufweist, charakterisiert ist.

Diese grossen Lymphocyten sind identisch mit den als teilungsreife Zellen, unreife Zellformen, Markzellen beschriebenen Gebilden. Diese Namen, deren letzterer die Abstammung aus dem hochgradig hyperplasierten Knochenmark kennzeichnen soll, haben einen guten Anteil an der Schwerverständlichkeit der Sachlage im Gebiete der Leukaemie. Namentlich der Name der Markzellen ist — nicht zum wenigsten wegen der Verwechslung mit den Ehrlich'schen neutrophilen Myelocyten, den Vorstufen der gewöhnlichen polynucleären weissen Blutkörperchen — irreleitend. Er hat aber um so weniger Berechtigung, als die Entstehung dieser Zellen im Knochenmark normaler Weise nur sehr gering ist und andererseits alle lymphatischen Apparate des Körpers in ihren Keimcentren ganz dieselben Zellen enthalten. Die von Ehrlich stets angenommene Übereinstimmung dieser „Markzellen" der acuten lymphatischen Leukaemie mit seinen grossen Lymphocyten ist seit Fraenkels Arbeiten über diese Krankheit auch zu allgemeiner Geltung gelangt. Für die Annahme, dass aus dem Knochenmark entstehende grosse Zellen der beschriebenen Art (welche Benda unter dem Namen seiner Myelogonien mitbegreift) von ganz ähnlich aussehenden, den Lymphapparaten entstammenden (Bendas Lymphogonien) unterschieden werden müssten, liegt kein zwingender Grund vor.

Ziemlich selten findet man Abweichungen von dem normalen Aussehen der Lymphocyten, ausschliesslich die Kerne betreffend. Diese stellen sich dann in der Form eingekerbter, gelappter, fast zerschnittener oder in zwei und mehr Stücke zerlegter Gebilde dar, die aber immer durch ihre Grösse, helle Farbe und ganz unregelmässige, plumpe Gestalt sich von denen der polynucleären Leukocyten unterscheiden. Das dazugehörige Protoplasma weicht durch seine Kleinheit und den Mangel neutrophiler Granulation von dem der gewöhnlichen polynucleären Leukocyten ab (cf. S. 51).

Eine bestimmte Regel lässt sich für das Verhältnis der grossen Lymphocyten zu den kleinen nicht aufstellen. Es giebt Fälle, in denen die grosse Form fast ausschliesslich vorhanden ist, und solche, in denen sie fast völlig fehlt (Theodor). Die grossen Zellen scheinen aber, worauf schon Fraenkel aufmerksam gemacht hat, bei der acuten Leukaemie häufiger eine starke Vermehrung zu zeigen, wenn auch dies nicht die Regel ist und andererseits, freilich nur vereinzelt, chronische lymphatische Leukaemieen mit ausschliesslicher Vermehrung der grossen Formen bekannt sind.

Die Zahl der roten Blutkörperchen hält sich nur selten auf einer der Norm benachbarten Höhe. Meist schwankt ihre Zahl zwischen einer und drei Millionen. Zahlen unter einer Million sind selten (cf. Tabelle S. 17). Das Vorkommen kernhaltiger roter Blutkörperchen in ge-

ringer Menge darf als Regel angesehen werden; höhere Grade dieser Art von Blutregeneration sind aber entschieden selten (in einem Fall von Fussell, Jopson und Taylor 1:173).

Der Haemoglobingehalt des Blutes hält sich wohl stets unter 50 %.

Der durch die Lymphocytenvermehrung charakterisierte Blutbefund wurde, mit Ausnahme weniger Fälle von Leukaemia acutissima nach schwerer Anaemie, schon im Beginn der Krankheit, sobald diese nur durch ihre klinischen Symptome zur Blutuntersuchung Veranlassung gab, respective sobald der Kranke ärztliche Hilfe nachsuchte, gefunden; in welchem Stadium die Blutveränderung beginnt, wie sie im Anfange sich entwickelt, ist in den typischen Fällen unbekannt. Mehrfach ist dagegen die Zunahme der Lymphocythaemie während des Krankheitsverlaufes verfolgt und zuweilen als ungemein rapid gefunden worden, z. B. in fünf Tagen eine Änderung des Verhältnisses der weissen zu den roten Blutkörperchen von 1 : 35 bis 1 : 7, bei ziemlich gleichbleibender Zahl der roten Blutkörperchen ($2^1/_2$—2 Millionen) ein Anstieg der weissen Zellen von 74.000 bis 280.000; in einem anderen Falle im Verlaufe von acht Tagen von 1 : 43 bis 1 : 25, wobei neben einer Abnahme der roten Blutkörperchen von $2^1/_2$ bis $1^1/_2$ Millionen die weissen von 34.500 bis 68.000 stiegen (Bradford und Shaw).

In einigen seltenen Fällen waren die Kranken wegen einer anderen Affection oder wegen anderweitiger schwer anaemischer Zustände (Litten, Waldstein, Gottlieb, Körmoczy), wegen Pseudoleukaemie (Mosler, Senator, Martin und Mathewson) bereits in Beobachtung, wenn der bisher unverdächtige Blutbefund zwei bis vier Tage vor dem Tode sich in einen hochgradig leukaemischen umwandelte (Leukaemia acutissima). In diesen Fällen war aber die Entstehung und der Verlauf so rapide (Litten, Hilbert, Fuchs), dass zur Beobachtung des Entwicklungsmodus keine Gelegenheit geboten war.

Neben den bisher besprochenen, für die acute Leukaemie mehr oder weniger charakteristischen Symptomen macht sich eine Reihe anderer Erscheinungen geltend, welche dieses Leiden mit den übrigen durch Kräfteverfall zum Tode führenden Krankheiten gemein hat.

Besonders auffällig ist die wachsartig gelbe bis fahle Blässe der Gesichts- und Körperhaut und die Gedunsenheit des Gesichtes. Ödeme am Körper kommen vor, sind aber nicht häufig; öfter findet vielmehr eine vermehrte Diurese statt, wobei die Harnmenge bis über 4 *l* täglich steigen kann. Eine sie begleitende Albuminurie ist nur selten bemerkt worden. Kühnau berichtet von einer acuten haemorrhagischen Nephritis kurz vor dem Lebensende; im übrigen sind aber ent-

zündliche Nierenveränderungen noch seltener gefunden worden, als die Albuminurie anzudeuten schien. Nicht selten ist, wie bereits erwähnt, eine von Blutungen in den Harnausführungswegen abhängige Haematurie. Mehrfach wurde Priapismus constatiert (Craig), der in einem Falle (Ward) auf Thrombose in den Corpora cavernosa (nach Verschluss einer abführenden Vene) zurückgeführt werden konnte, ähnlich dem von Kast bei der myeloïden Leukaemie durch die Leichenuntersuchung festgestellten Vorgang.

Die **Leber** ist häufig vergrössert, fast regelmässig bei der Leukaemie im Kindesalter. Sie giebt aber nur selten Veranlassung zu icterischer Hautfärbung, und auch die zuweilen auftretende Grünfärbung des Urins ist nicht auf Gallenfarbstoff, sondern auf eine eigentümliche grüne Substanz zurückzuführen, welche wir bei Besprechung des Chloroms noch näher betrachten werden.

Die Abmagerung ist bei dem durch Blutungen aus allen Körperöffnungen und in alle Organe hinein, durch die nicht allzuselten beobachteten Diarrhöen, durch die oft mangelhafte Nahrungsaufnahme bedingten Säfteverluste ausserordentlich stark. Sie findet ihren zahlenmässigen Ausdruck in der enormen Höhe des Stickstoffverlustes, der bis über 20 *gr* am Tage betrug (Magnus-Levy).

Das Resultat einer besonderen Form des Stoffwechsels bildet bei der acuten Leukaemie die vermehrte Harnsäureausscheidung. Die Ausscheidung dieses Körpers, schon in den ersten überhaupt beobachteten Leukaemiefällen als Harnsäure- oder als Uratsediment im Urin und als Harnsäureinfarkt in der Niere gefunden, ist bei den acuten Steigerungen des leukaemischen Processes besonders stark und so vor allem bei der acuten Leukaemie. Anfangs wurde diese Vermehrung der Harnsäureausscheidung auf das während dieser Zeit vorhandene Fieber bezogen (Mosler und Körner). Später stellte sich ein unzweifelhafter Zusammenhang mit einem gesteigerten Nucleïnzerfall heraus, als dessen Quelle durch histologische Befunde (Gumprecht, Krönig) und durch experimentelle Untersuchungen (Schreiber und Zaudy, Kühnau und Weiss) der Zerfall weisser Blutkörperchen angesehen werden darf, wenn auch stets berücksichtigt werden muss, dass einerseits dieser Zerfall nicht immer so gross zu sein scheint, wie es die Quantität der ausgeschiedenen Harnsäure voraussetzt, und möglicherweise ein anderer bisher nicht so klar erkennbarer Zusammenhang besteht (Magnus-Levy), andererseits auch aus Körpern, die mit der Nahrung eingeführt wurden, Harnsäure entstehen mag (Minkowski). Das Harnsäuresediment im Urin ist übrigens nicht als strenger Beweis einer Steigerung der Ausscheidung dieses Stoffes anzusehen, denn es fallen unter Umständen schon geringe Mengen aus, während ein anderes Mal viel grössere Mengen im Urin gelöst

bleiben (Magnus-Levy). Die Harnsäurevermehrung im Urin ist bei der acuten Leukaemie häufig, aber nicht regelmässig vorhanden. In einem Falle Fraenkels stieg sie bis auf mehr als 12 *gr* in 40 Stunden. Zugleich fand sich — wohl ebenfalls als Folge der Nucleïnzersetzung — eine bis über 15 *gr* gesteigerte Phosphorsäureausscheidung. Ein quantitatives Mass des Leukocytenverbrauches haben wir indessen nicht in der ausgeschiedenen Harnsäuremenge, zumal Gründe dafür sprechen, dass der Nucleïnzerfall unter Umständen nicht gerade bei der Harnsäure, sondern zuweilen erst bei tieferen Oxydationsstufen Halt macht und dann auch diese Körper ausgeschieden werden (Minkowski).

Die **Herzthätigkeit** ist fast immer sehr beschleunigt. Bei der Obduction wurden mehrmals endocarditische Veränderungen gefunden (Senator, Pollmann), auf welche Senator in seinem Falle das Symptom des centripetalen Venenpulses begründet.

Die **Atmung** bietet oft keine Besonderheiten dar. Nicht so selten entsteht aber durch die Verlegung der Nase und des Rachens durch lymphomatöse Massen eine heftige Dyspnoe, bei Zerfall der Neubildungen in der Zahnfleisch-, Zungen- und Wangenschleimhaut entsetzlich stinkender Atem. Zuweilen bedingt die Beschränkung des Brustraumes durch lymphatische Tumoren (Thymusvergrösserung, mediastinale Lymphdrüsenschwellung) eine hochgradige Atemnot. Der **Gasstoffwechsel** scheint keine Aenderung zu erleiden. Von begleitenden Affectionen der Atmungsorgane ist Bronchialkatarrh fast stets vorhanden.

Fieber ist oft vorhanden und erreicht zuweilen, namentlich gegen das Lebensende hin, hohe Grade (40—41°). Andererseits sind wieder Fälle beobachtet, die ein terminales Herabgehen der von Beginn an mässig erhöhten Temperatur aufwiesen. Die Form des Fiebers ist sehr unregelmässig. Mehrmals erinnerte sie an die Curve des Typhus abdominalis, mehrmals an septische Temperatursteigerungen, wenn sie nicht wirklich als septisches Fieber zu betrachten war. Meistens indessen handelt es sich um ein unregelmässiges, nicht gerade hohes Fieber, in dem Tage völliger Fieberfreiheit nicht selten sind.

Nicht lange vermag der Körper all diesen schweren Angriffen zu widerstehen. In kurzer Zeit bildet sich ein hochgradiger Kräfteverfall aus, der nur selten noch einmal einer Besserung und relativem Wohlbefinden Platz macht. Meistens verläuft die Krankheit unter rascher Auflösung zum Tode. Die **Dauer** übersteigt nie wenige Monate, von wenigen Tagen an sind alle Zwischenstufen bekannt. Ebstein gab als längste Dauer 63 Tage, Gilbert und Weil geben 112 Tage an, doch kann wohl der Verlauf noch etwas langsamer sein, wenn nur die Krank-

heit dem klinischen Bilde der acuten Leukaemie entspricht. Wie bei anderen Affectionen werden wir auch hier uns mehr an die Art des Krankheitsverlaufes halten als an eine bestimmt fixierte Zeitdauer, die ja nur aus den vorliegenden Beobachtungen erschlossen ist.

Der **Tod** tritt, oft beschleunigt durch die starken Blutverluste, namentlich aus Mund und Nase, im Marasmus ein oder bei benommenem Sensorium im Coma.

Zuweilen wird der Verlauf durch eine hinzugetretene septische Infection in eigentümlicher Weise derart geändert, dass sämtliche Erscheinungen der Leukaemie in wenigen Tagen schwinden. Diese Verhältnisse sind besonders eingehend von Fraenkel in zwei Fällen studiert worden, deren einer durch Staphylococcus albus-, der andere durch Bacterium coli-Infection zu Grunde ging. Unter Fieberbewegungen beginnen Milz und Lymphdrüsen abzuschwellen, bis zum Rückgang auf ungefähr normale Grösse. Zugleich nimmt die Zahl der weissen Blutkörperchen im Blute ab und sinkt bis zu ungefähr normalen Werten. Die Abnahme betrifft manchmal alle Arten der Leukocyten, es schwinden sowohl Lymphocyten als polynucleäre Leukocyten, wenn auch die ersteren in bedeutend stärkerem Grade; in anderen Fällen verschwindet die Lymphocytenvermehrung und es tritt an ihre Stelle eine polynucleäre Leukocytose mässigen Grades. Alles spricht dafür, dass die Leukocytenabnahme auf einen massenhaften Zerfall dieser Zellen und ihre Herausbeförderung auf dem Wege des Stoffwechsels zurückzuführen sei, da die gleichzeitige Abschwellung der lymphatischen Organe auf keine andere Weise erklärt werden kann.

b) Pathologische Anatomie.

1. Obductionsbefund.

Die verbreitetsten Veränderungen sind die Blutungen, welche sich ausser an der Haut, den schon im Leben zugänglichen Schleimhäuten und der Retina besonders an den serösen Häuten (Pleura, Peritoneum, Pericard) und an der Schleimhaut des ganzen Darmtractus und des Harnapparates (vornehmlich im Nierenbecken und in der Blase) localisieren. Nicht selten sind auch die Blutungen im Gehirn, die bei geringer Grösse und weiter Verteilung symptomlos geblieben sein können, beim Sitz in der motorischen Leitungsbahn zu Hemiplegieen und Paresen Veranlassung gaben.

Weniger auffällig sind die lymphatischen Anhäufungen in inneren Organen, namentlich im Vergleich mit den Tumorbildungen, welche man bei chronischer Lymphaemie zu finden gewöhnt ist. Constant sind die **Lymphdrüsen** geschwollen; der Grad dieser Schwellung schwankt in den weiten Grenzen, welche wir bereits bei der klinischen Beschreibung besprochen haben. Das Aussehen ist markig, weiss, die

Consistenz derb, wenn es sich um grössere Tumoren handelt. Kleinere Drüsen sind meistens rötlichgrau. Blutungen in die Drüsensubstanz hinein sind häufig und stellen, bei der sonstigen Seltenheit derartiger Lymphdrüsenblutungen, einen für die acute Leukaemie ziemlich charakteristischen Befund dar. Regressive Veränderungen der Drüsen kommen kaum vor; die seltenen Abscedierungen sind auf secundäre Infectionen zu beziehen.

Die **Milz** ist in der Minderzahl der Fälle von normaler Grösse und normalem Aussehen. Meistens ist ein mässiger Milztumor vorhanden. Nur sehr selten, besonders bei kleinen Kindern, ist die Schwellung sehr gross und reicht an die stärksten Vergrösserungen bei chronischer Leukaemie heran. Die Farbe der Milzschnittfläche ist graurot bis braunrot, die Follikel, meistens vergrössert, sind manchmal scharf abgegrenzt, häufiger aber am Rande undeutlich, verwaschen. Die Consistenz ist gewöhnlich weich, manchmal fast zerfliessend. Einigemale wurden Infarcte gefunden, anscheinend häufiger in den seltenen Fällen mit derber Consistenz (Gläser, Symes-Wadham).

Besonders auffällig ist die anscheinend constante Beteiligung des **Knochenmarks.** Es ist in den langen Röhrenknochen fast stets in zellreiches Mark umgewandelt, weist aber keine so gleichmässige Veränderung auf, wie wir es bei der chronischen lymphatischen Leukaemie finden werden. Die Veränderung betrifft meistens die Röhrenknochen in ihrer ganzen Ausdehnung; seltener sind einzelne Teile (z. B. eine Hälfte der Femurdiaphyse) verschont und im Zustande des normalen Fettmarks. Das Aussehen ist häufiger tiefrot und gallertartig weich (himbeer- oder johannisbeergeléeartig), seltener grau bis rotgrau und fester, wie das Mark der chronischen Lymphaemie. Grüngelbliche Einsprengungen von eiterähnlicher Beschaffenheit kommen zuweilen vor und erinnern an die Befunde des Chloroms. Unregelmässig verstreute Blutungen machen das Bild noch bunter und unübersichtlicher.

Es ist bemerkenswert, dass nicht allein das Mark jugendlicher Personen und das Fettmark der Erwachsenen diese Umwandlung in lymphoides Mark eingeht, sondern ebenso das Mark alter Leute, wie im Fall von Pineles (73jährige Frau).

Am deutlichsten ist die Änderung des Marks in den langen Röhrenknochen zu beobachten, und sie scheint auch hier am stärksten zu sein, während die Beschaffenheit der in der Norm schon rotes Mark enthaltenden kurzen und platten Knochen häufig nur als blass, hellbraun bis ziegelrot vermerkt worden ist.

Von den übrigen lymphatischen Organen des Körpers finden sich am constantesten Vergrösserungen der lymphatischen Organe des Intestinaltractus. Eine gewisse **Tonsillarvergrösserung** ist fast stets vorhanden; sie besteht zum Teil aus Wucherung des lymphadenoiden

Gewebes, zum Teil wird sie durch Blutungen verstärkt. Nicht selten sind tiefgreifende Nekrosen, deren Entstehung wir alsbald noch genauer zu betrachten haben werden.

Ebenso wie an den Tonsillen kommen Schwellungen aller übrigen lymphatischen Gebilde an der **Zunge** und am **Gaumen** vor. Zuweilen sind aber auch lymphadenoide Knoten an Stellen beobachtet worden, welche in der Norm sich nicht besonders durch ihren lymphatischen Bau bemerklich machten, und die dann in eine Reihe mit den übrigen versprengt auffindbaren Lymphomen (namentlich in Niere, Leber etc.) zu stellen sind. So beschreibt Askanazy in die Musculatur hinabreichende Knoten an der Zunge, lymphatische Anhäufungen in der Uvula. Zu den häufigsten Localisationen gehören die lymphatischen Einlagerungen in das **Zahnfleisch,** besonders in das der unteren Schneidezähne. **Pharynx** und **Oesophagus** bieten anscheinend selten lymphatische Wucherungen, vielmehr scheinen Blutungen die einzigen Zeichen leukaemischer Veränderung zu sein.

Im **Magen, Dünndarm** und **Dickdarm** erscheinen dafür um so häufiger Ansammlungen lymphadenoiden Gewebes. Die Localisation dieser Lymphknötchen ist verschieden, indem das eine Mal Magen und Dickdarm, das andere Mal der Dünndarm oder noch kleinere Abschnitte des Tractus allein oder vorzugsweise befallen sind. Ebenso wie in der Mundhöhle besteht hier die Neigung zu oberflächlicher Nekrose mit nachfolgender Bildung von markig umwallten Ulcerationen, die bei Sitz an den Prädilectionsstellen der Typhusgeschwüre grosse diagnostische Schwierigkeiten bereiten können.

Weitere lymphatische Einlagerungen finden sich das eine oder das andere Mal in sämtlichen Organen des Körpers. Besonders bevorzugt sind die grossen Drüsen des Abdomens und vor allem **Leber** und **Nieren.** Die hier sich vorfindenden Lymphome sind oft so klein, dass sie dem blossen Auge nicht erkennbar sind; bei grosser Ausbreitung kleinster, nur mikroskopischer Ansammlungen von Lymphocyten bieten die Organe das Bild allgemeiner Schwellung und Hyperplasie. Constant ist die **Thymus** bei der Section gefunden worden, und zwar häufig im Zustande hochgradiger Vergrösserung (Reimann, Brandenburg), ein Befund, der mit Rücksicht auf den Nachweis der allerersten Leukocytenanlage in diesem Organ, bevor noch irgendwo anders eine Bildungsstätte weisser Blutkörperchen besteht (Beard), von Wichtigkeit zu sein scheint.

Ausser diesen von Blutung und lymphatischer Einlagerung erzeugten Veränderungen bestehen häufig degenerative Processe in den parenchymatösen Organen, zuweilen auch in der Musculatur und im Nervengewebe.

Der Schwund des Fettpolsters ist ein constantes Symptom. Ebenfalls häufig sind fettige Metamorphosen der Herzmusculatur, welche

manchmal hohe Grade erreichen. Etwas seltener sind parenchymatöse Hepatitis und fettige Metamorphose der Leber, ein nur ausnahmsweiser Befund ist die acute haemorrhagische Nephritis (Kühnau). Mehrere Male wurden Degenerationsherde in Hirnnerven, besonders Facialisästen und acusticus gefunden. Blutungen im Auge sind als Regel zu betrachten, Blutungen und lymphatische Infiltrationen im Hörlabyrinth und der Paukenhöhle (Schwabach) häufig. Wohl mehr als gelegentliche Complication bestand eine Endocarditis (Englisch, Pollmann, Senator, Cameron und Sänger).

2. Histologischer Befund.

Die Histologie der acut lymphaemischen Deposita ist ausserordentlich einheitlich. Sowohl in den eigentlichen Lymphapparaten (Lymphdrüsen und Follikel des Intestinaltractus) und der Milz, als auch im Knochenmark und den übrigen Organen besteht die leukaemische Zellanhäufung aus Lymphocyten, welche mit der im Blut circulirenden Art übereinstimmen.

Die histologische Structur der Lymphdrüsen weicht ziemlich weit von dem normalen Verhalten ab. Der innere Bau der Drüse ist, soweit es sich um Unterscheidung von Lymphbahnen und zellenerzeugendem Parenchym handelt, bis zu einem gewissen Grade erhalten, nur überwiegen die zelligen Teile bei weitem das die Gefässe führende Stroma. In der Anordnung der Zellen ist eine viel weiterreichende Änderung vorgegangen. Während die normale Drüse nur stellenweise und immer nur im Innern ihrer Knötchen und Markstränge Bezirke lebhafter Zellproliferation (die sogenannten Keimcentren) führt, ist die Lymphdrüse bei der acuten Leukaemie in einen gleichmässigen proliferierenden Zellhaufen verwandelt, der nur einen geringen Bestandteil an typischen, ruhenden kleinen Lymphocyten enthält und fast ausschliesslich aus grossen, sich mitotisch teilenden Lymphzellen (Bendas Lymphogonien) besteht; die Drüse hat im ganzen die histologischen Charaktere des Keimcentrums angenommen (Benda). Es scheint hier eine äusserst lebhafte Ausfuhr von Lymphocyten in das Blut stattzuhaben, so dass es gar nicht zur Ansammlung der die Keimcentra umhüllenden Lymphocytendepots kommt, von denen aus in der Norm, wohl durch einfachen centrifugalen Druck, die kleinen Lymphocyten ins Blut hineingepresst werden. Das trotz der rapiden Lymphocytenzunahme im Blut nur geringe Wachstum der Drüsen spricht gleichfalls für diese Auffassung. Die Zellen, welche die Hauptmasse der Drüsen bilden, sind grosse einkernige Gebilde mit geringem Protoplasma. Sie gleichen in jeder Beziehung den bereits geschilderten grossen Lymphocyten; ihr Kern färbt sich blass, weist (besonders bei

Haematoxylinfärbung) ein grobes chromatisches Netz auf; das Protoplasma nimmt basische Anilinfarben zuweilen leidlich an, färbt sich nur sehr schwach mit sauren Farben und besteht aus einem lockeren Wabenwerk, das kurze Ausläufer unregelmässig fetzig in die Umgebung ausstrahlen lässt.

Dem Bau dieser Drüsen vollkommen gleich ist die Zusammensetzung der vergrösserten Lymphfollikel des Intestinaltractus und die der sogenannten „metastatischen“ Lymphome, die namentlich in den parenchymatösen Organen und an anderen Orten sitzen, wo man für gewöhnlich keine Ansammlungen lymphadenoiden Gewebes kennt. Die histologische Untersuchung ergiebt sehr häufig eine Ausbreitung und Massenhaftigkeit der lymphatischen Einlagerung, welche die Betrachtung mit blossem Auge gar nicht vermuten liess.

In den Schleimhäuten reichen die Lymphomknoten oft bis dicht an das Epithel herauf und bis in die Musculatur hinab. Auch sie bestehen aus denselben Lymphocyten, wie man sie im Blute findet, und befinden sich häufig in voller Wucherung. Um die Gefässe herum, vielfach auch in ihrer Wandung sitzen diese Lymphzellenansammlungen. Ihre Grösse wechselt vom kleinsten Knötchen bis zu grossen, mit blossem Auge sichtbaren Tumoren.

Besonders deutlich sind diese Verhältnisse in den Organen des Unterleibes, namentlich in der ihrem Gefässbau nach so genau in mehrere scharf gesonderte Bezirke einteilbaren Leber. Die Zellansammlung beginnt in ihr um die Zweige der Vena portae herum, also interacinös; es bilden sich kleine Lymphome zwischen den Leberläppchen. Hier und da, aber nicht constant, dringen die Lymphzellen nach dem Centrum der Leberläppchen vor und erzeugen auf diese Weise die unscharfe Abgrenzung, welche von altersher als besondere Eigentümlichkeit der leukaemischen Tumoren aufgeführt wird.

In diesen Lymphomen gehen secundäre Veränderungen vor sich, welche zum Teil auf die Eigenart der leukaemischen Erkrankung, zum Teil auf äussere Schädlichkeiten bezogen werden müssen. Das Resultat dieser Einflüsse sind die beiden als Eigentümlichkeiten unserer Affection hervorgehobenen Erscheinungen, Blutungen und Ulcerationen.

1. **Blutungen** sind häufig auf anscheinend ganz gesunden Flächen, z. B. auf dem blassen, nicht geschwollenen Zahnfleische, Gaumen und all den übrigen oben bereits aufgezählten Localitäten. Ebenso häufig sind sie aber im grobveränderten lymphomatösen Gewebe. Das Mikroskop zeigt zwischen beiden Arten eine grosse Übereinstimmung; es ergiebt sich, dass da, wo Blutungen sind, auch stets Anhäufungen von Lymphocyten um die Gefässwände nachgewiesen werden können, so dass der Schluss naheliegt, dass als Vorbedingung der Blutung wohl meist eine Schädigung

der Gefässe durch Lymphombildung in ihrer Wand anzusehen ist (Benda). Andere Veränderungen der Gefässe, welche eine leichtere Zerreissbarkeit erzeugen könnten, sind nicht bekannt. Als directe Ursache der Blutung müssen wir traumatische Einwirkung im allerweitesten Sinne des Wortes betrachten, deren ferneren Einfluss auf die veränderten Gewebe wir alsbald noch kennen lernen werden.

2. Nekrosen und Ulcerationen.

Ihrem Sitz nach sind zwei Arten zu unterscheiden: die Nekrosen der Schleimhäute und diejenigen der äusseren Haut. Die ersteren sind in vollkommener Weise von Askanazy geschildert worden. Man unterscheidet am besten zwei Formen:

Die oberflächliche Erosion an der Stelle einer Blutung (von Askanazy im Magen beschrieben). Da auch an der Stelle von Blutungen sich meistens Lymphocyteninfiltrationen befinden, so weicht diese Art von Ulceration nur insofern von der folgenden ab, als die Blutung das Gewebe noch mehr schädigte und zum Verluste der Epitheldecke befähigt machte.

Die Ulceration auf infiltriertem Boden kommt mit besonderer Häufigkeit in der Mundhöhle vor. Hier stellt das Zahnfleisch nach der vortrefflichen Schilderung Askanazys ein vom Epithel bis zum Periost dicht mit den grossen einkernigen Rundzellen gleichmässig erfülltes Gewebe dar, dessen Gefässe voll derselben Lymphocyten sind. Das Epithel, verdünnt, desquamierend, besteht aus locker aneinandergefügten Zellen und wird von polynucleären Eiterzellen (eventuell auch von Mastzellen) durchsetzt. An einzelnen Stellen ist das Gewebe in seiner ganzen Dicke nekrotisch. Diese Stellen sind häufig noch von Epithel und Papillarkörper überdeckt und liegen scharfbegrenzt in den Lymphocytenhaufen eingelassen. Der nekrotische Bezirk zeigt eine diffuse Färbung, er ist gegen die Umgebung abgegrenzt durch eine Kerntrümmer enthaltende Zone; die Randpartien sind von Bakterien durchsetzt.

Zur Entstehung dieser Nekrosen führen wohl stets leichte mechanische Verletzungen, wie sie in der Mundhöhle stets vorkommen. Sie erzeugen im Verein mit den durch das gespannte, zum Teil schon defecte Epithel eindringenden Entzündungserregern in dem pathologischen Gewebe die Nekrose. Nach Abstossung der nekrotischen Oberfläche entsteht eine Ulceration.

Diese einer Nekrotisierung lymphadenoiden Gewebes folgende Ulceration, neben den Blutungen die charakteristischste Eigentümlichkeit der acuten Leukaemie, hat ihren Sitz so gut wie ausschliesslich auf der Schleimhaut des Digestionstractus sowie auf der Nasenrachenschleimhaut; sie befällt in gleicher Weise die aus vorgebildeten Lymphknötchen hervorgegangenen Lymphome wie die an beliebigen Stellen der Mucosa entstandenen, zwischen welchen beiden Arten ja auch weder im Baue noch in der Entstehung ein durchgreifender Unterschied ist.

Besonders stark befallen ist die den meisten Traumen ausgesetzte Schleimhaut des Mundes, namentlich am Zahnfleische, häufig auch an der Wange und am weichen Gaumen nebst Uvula. Gar nicht selten erstrecken sich die Ulcera über eine grosse Partie des Darms, mit vornehmlicher Beteiligung einzelner, aber in den einzelnen Fällen verschiedener Abschnitte, einmal eines Teiles des Dünndarms, ein anderes Mal mit besonderer Bevorzugung des Dickdarms.

Seltener als die Schleimhautulcerationen und bei weitem tiefergreifend sind die **Nekrosen und Ulcerationen der äusseren Haut.** Sie finden sich entweder an Stellen früherer cutaner Blutungen, besonders an Druckstellen (Gesäss), aber auch sonst am Körper (Gesicht) oder da, wo grobmechanische Verletzungen (Vesicatorblasen) vorhergegangen sind (Leube und Fleischer); nach Durchbrechung der Haut entstehen ausgedehnte Substanzverluste. Über ihr Zustandekommen fehlen bisher histologische Untersuchungen; nach Analogie der bisher beschriebenen Entstehungsweise zu schliessen, ist es wahrscheinlich, dass auch hier sowohl Blutung als nachher Nekrose und Ulceration an Stellen lymphatischer Infiltrationsherde sich ausbilden. Vielleicht ist hierbei eine gewisse Ähnlichkeit mit der Entstehungsart von Abscessen vorhanden, die, als Folge einer secundären Infection, Benda inmitten von Lymphomen der Niere gefunden hat, so dass auch hier wie bei den anderen Ulcerationen die Ursache in einer accidentellen Schädlichkeit läge.

Fast dasselbe Aussehen wie die hyperplastischen Lymphdrüsen bietet die Milz dar. Ihr normaler Bau ist mehr oder weniger verwischt. Häufig fällt schon bei der Betrachtung mit blossem Auge die unscharfe Begrenzung der Malpighi'schen Körper auf. Noch deutlicher tritt dies unter dem Mikroskope hervor. Das Ausstrichpräparat ergiebt die verschieden grossen einkernigen Rundzellen, die aus dem Blute her schon bekannt sind, meist in denselben quantitativen Verhältnissen wie im Blute; spärlich finden sich andere Elemente (Mastzellen, neutrophile Leukocyten). Im Schnittpräparat ist die Ähnlichkeit mit den Lymphdrüsen eine ausserordentliche, alles ist erfüllt von Lymphocyten, die in Gestalt und Aussehen vollkommen mit denen der Lymphdrüsen übereinstimmen. Nur hier und da sind Reste normaleren Milzparenchyms mit deutlichen Follikeln übrig.

Ein weitaus grösseres Interesse als die bisher beschriebenen Organe beansprucht das Knochenmark. In seiner Veränderung wird ja vielfach der Grund der Leukaemieentstehung gesucht.

Das Mark besteht, entsprechend seinem Aussehen bei der groben Betrachtung, aus reinen Zellanhäufungen. Ein Teil dieser Zellen wird von den im Knochenmark stets vorhandenen roten Blutkörperchen und ihren Vorstufen gebildet. Sie bieten kein grösseres Interesse dar, da

— ausser etwaiger Verminderung — sich an ihnen keine Abweichungen (weder der Form noch sonstigen Eigenschaften nach) finden. Von der grössten Wichtigkeit ist dagegen die Art der übrigen zelligen Elemente des Knochenmarks. Von den typischen Elementen, den neutrophilgekörnten Myelocyten, finden sich häufig nur spärliche Reste. Die ganze Masse der Rundzellen des Marks wird von kleinen und grossen Lymphocyten gebildet, die in ihrer typischen Form, als einkernige, körnchenfreie Zellen, sich darstellen und in jeder Beziehung mit den Lymphocyten übereinstimmen, die im Blute kreisen.

Die Veränderungen des Marks bestehen also wie die der übrigen Organe in einer ganz alleinigen Wucherung der Lymphocyten, die in dem beschränkten Raume des Markcanals alles andere ruhende Gewebe verdrängt und ersetzt. Es bildet sich in Wahrheit „lymphoides" Mark.

Das functionierende Parenchym des Knochenmarks bleibt bis auf die mechanische Verdrängung unbeteiligt an dem ganzen Processe, sowie in jedem anderen Organe, z. B. in Leber und Niere, die Parenchymzellen unbeteiligt bleiben an dem Wucherungsprocesse, den die interstitiellen Spuren lymphatischen Gewebes eingegangen sind. Wie gering der Rest normaler Markzellen (Myelocyten Ehrlichs) sein kann, beweisen die Zählungen an Knochenmarksausstrichpräparaten (Bradford und Shaw), die einmal 0·2 %₀ neutrophile polynucleäre Zellen, 0·2 % Myelocyten und 99 % grosse und kleine Lymphocyten ergaben. Eine so starke Metaplasie des Knochenmarks scheint zu den häufigeren Befunden zu gehören. Dass auch geringere Grade vorkommen, beweisen schon die Fälle, in denen noch Reste des normalen Fettmarks zu erkennen sind. Ausserdem sind Fälle beschrieben worden (Benda), in denen anscheinend eine gleichmässige Hyperplasie aller leukocytären Bestandtheile vor sich gegangen war, so dass eine Vermehrung der mononucleären neutrophilen Myelocyten neben derjenigen der Lymphocyten angetroffen wurde.

Den klinischen Ausdruck findet diese Knochenmarksveränderung im Blutbefund, da die Verminderung der neutrophilen polynucleären Zellen als Folge der Beschränkung ihrer Bildung im Knochenmarke aufzufassen ist. Aus dem in der Norm namentlich rote Blutkörperchen und polynucleäre Leukocyten erzeugenden Organe ist hier eine Quelle der Lymphocyten geworden. Die Function des übriggebliebenen Restes des normalen Markgewebes ist nicht aufgehoben, wie die hier und da vorhandenen Eiterungen beweisen, welche stets als typischen Bestandteil des Eiters die polynucleäre neutrophilgekörnte Zelle führen. Es scheint sogar zuweilen eine gewisse pathologische Ausschwemmung aus dem Knochenmark, trotz seines verminderten Myelocytengehaltes, vorhanden zu sein, da in einigen Fällen ein kleiner Procentsatz neutrophiler Myelocyten (bis ½ %) nachgewiesen wurde (Bradford und Shaw).

3. Histiogenese.

Nachdem wir die Histologie der acut-leukaemischen Organveränderungen kennen gelernt haben, bleibt noch die Frage nach dem Entstehungsmodus der Lymphome und der Blutveränderung zu besprechen. Die Erkenntnis, dass es sich hier um eine rein lymphocytäre Affection handelt, vereinfacht die Krankheitsauffassung in ungemeinem Masse. Es bleibt nur der eine Punkt übrig, ob das stets beteiligte Knochenmark etwa der Ausgangspunkt der Leukaemie sei (Neumann), oder ob es sich um eine gleichmässig im ganzen Körper vorhandene Neigung zur Hyperplasie des lymphatischen Gewebes handle (Ehrlich). Für die Entscheidung dieser Frage muss in Betracht gezogen werden, dass in allen Fällen, wo nur das Knochenmark deutliche Veränderungen aufzuweisen schien, doch auch die übrigen lymphatischen Apparate nicht ganz intact waren. Namentlich die so häufige rapide Zunahme der Lymphocytose spricht dafür, dass das Ausbleiben der Anschwellung von Lymphdrüsen und Milz nur auf einer zu raschen Ausfuhr der neugebildeten Zellen beruhe, wodurch die physiologische Übercompensation, die durch Schwellung der Drüsen sich zeigen würde, verhindert wird. Der histologische Befund giebt hinreichende Beweise dafür, dass in diesen nicht vergrösserten Lymphdrüsen und anderen lymphatischen Apparaten eine hochgradige Zellneubildung vor sich geht. Es ist thatsächlich kein einwandfrei beschriebener Fall bekannt, der rein „medullär“ gewesen wäre.

Im übrigen hat diese Frage zur Zeit nur eine geringe Bedeutung, da weder die eine noch die andere Ansicht etwas Klärendes für die ganze Pathogenese der Leukaemie beibringt.

Der einzig wichtige Punkt ist die Erkenntnis, dass es sich hier um Lymphocyten handelt. Aus der Kenntnis dieser Zellen leitet sich das Wissen ab, welches wir über die Histiogenese dieser Krankheit besitzen. Zunächst ist von Bedeutung die Thatsache, dass die Lymphocyten keine Wanderzellen sind, und dass sie auch in gar keinem Verwandtschaftsverhältnisse zu den Wanderzellen stehen. Sie können nicht die Gefässe selbständig verlassen und können sich auch nicht an beliebigen Stellen ansiedeln. Nur auf mechanischem Wege, d. h. nur nach Verletzung der Gefässwand gelangen sie aus dem Blutkreislauf in die Gewebe; es ist aber nicht bewiesen, dass diese extravasierten Zellen weiterleben und sich fortpflanzen und einen irgendwie bedeutenden Anteil an der lymphaemischen Gewebebildung (im Sinne von Metastasen) haben. Vielmehr sprechen schwerwiegende Gründe dafür, dass die lymphatischen Anhäufungen sämtlich an Ort und Stelle aus vorgebildeten kleinen (in vielen normalen Organen bisher constatierten) Lym-

phocytenhäufchen durch Zellteilung hervorgehen (Ribbert), und dass alle diese Lymphome, von allen Seiten her, ganz gleich, wo sie sitzen, ob in den Drüsen, ob in der Milz, ob im Mark, der Leber, den Nieren oder der Haut etc., in das Blut Zellen abstossen, dass aber nicht der umgekehrte Modus vorkommt, die Ablagerung lymphomatöser Massen aus dem Blute (Pinkus).

Auf den grössten Teil der Beweisgründe für diese Theorie können wir hier nicht eingehen, da sie nicht von der acuten Leukaemie hergenommen sind, sondern teils bei der chronischen lymphatischen Leukaemie, teils an den gewöhnlichen entzündlichen Rundzelleninfiltraten erhoben sind. Es sei nur der Punkt erwähnt, welcher gerade in unseren Fällen leicht zu constatieren ist, dass nämlich das Wachstum der Lymphome in loco statthat, erwiesen durch ihre zuweilen sehr reichlichen Mitosen.

Trotz dieser mitotischen Vermehrung finden wir bei unserer Affection, wie bereits erwähnt, fast ausnahmslos nur sehr kleine Ansammlungen von Lymphzellen. Die Dauer der Krankheit würde es wohl gestatten, viel grössere Ansammlungen regelmässig zu erwarten. Wie aber die Kleinheit der Lymphdrüsen aus der schleunigen Abfuhr ihrer Elemente in das Blut erklärt wird, so können wir auch die Kleinheit der multiplen Lymphome durch die gleiche Abstossung der kaum fertigen Zellen ins Blut deuten, und durch dieses allseitige Ausfliessen der Lymphomzellen ins Blut erhalten wir die einfachste Erklärung des zuweilen rapiden Anstieges der Lymphocytenzahl im Blute.

Den Übergang von Lymphocyten in polynucleäre Leukocyten hat noch niemand beobachtet, und die Annahme Bendas von der Entstehung der polynucleären Leukocyten der Abscesse inmitten von Nierenlymphomen durch Umbildung der Lymphocyten dieser Lymphome ist schon seit langem widerlegt durch den Nachweis der stets polynucleären Eiterung auch bei hochgradigster Lymphaemie.

c) Ätiologie.

Das ganze Krankheitsbild und der rasche, unheilvolle Verlauf der acuten Leukaemie machen den Eindruck einer acuten Infectionskrankheit. Der pathologisch-anatomische Befund mit seinem einzigen, allen anderen Erscheinungen zur Grundlage dienenden Symptom der Lymphocytenanhäufung spricht gleichfalls nicht dagegen. Seit jeher werden denn auch Beweise für diese Anschauung gesucht, und einzelne Bakterienfunde schienen ihr eine Stütze zu verleihen. Immer wieder ist aber bei kritischer Betrachtung das Unzulängliche der Beweisführung erkannt worden. Die einzige Thatsache, welche ernstere Beachtung erfordert, ist die so häufig citierte Beobachtung von Obrastzow, der bei dem Pfleger eines an

acuter Leukaemie gestorbenen Mannes nach kurzer Zeit dieselbe Krankheit ausbrechen sah. Es ist aber auch hier die Annahme eines zufälligen Zusammentreffens nicht abzuweisen, zumal, mit Ausnahme einiger familiären Erkrankungen, von denen eine Anzahl bei der Pseudoleukaemie (S. 89) angeführt ist, sogar bei der innigsten Berührung nie wieder derartiges constatiert werden konnte. Nicht einmal in Askanazys Fall, der eine gravide Frau betraf, wurde ein Übergang der Krankheit auf das Kind beobachtet.[1]) Andererseits spricht gegen eine Infection die Beobachtung einzelner Fälle von acuter Leukaemie bei Neugeborenen, indessen fragt es sich in diesen Fällen immer — ausser der Möglichkeit der Infection intra partum —, ob bei dem labilen Leukocytensystem des Neugeborenen die Blut- und Organveränderung wirklich dieselbe Bedeutung hat wie beim Erwachsenen.

In ein neues Stadium schien die Frage nach dem Erreger und dem Infectionsmodus bei der Leukaemie durch die Angaben Löwits zu treten, auf welche wir bei der chronischen Leukaemie näher eingehen werden, und von denen hier nur erwähnt sei, was auf die acute Leukaemie Bezug hat. Löwit glaubte mit einer eigenen Färbemethode in den Lymphocyten, und zwar meistens in deren Kernen, eigentümliche charakteristische Gebilde nachgewiesen zu haben, welche er als einzellige tierische Lebewesen, als Haemamoeben, anspricht. Sie finden sich häufiger in den blutbildenden Organen (Lymphdrüsen, Milz, Knochenmark) als im Blute selbst und liegen meistens in volllebendigen, manchmal sogar in mitotischen Zellen, fehlen dagegen in solchen, welche einer Destruction verfallen sind.

So stehen wir in der Erforschung des Erregers der acuten Leukaemie erst im Anfange unseres Wissens. Aber auch in Bezug auf die prädisponierenden Momente sind unsere Kenntnisse noch ziemlich beschränkt. Das jugendliche Alter und das männliche Geschlecht ist häufiger befallen (cf. S. 11), eine Thatsache, welche wir beim Chlorom in verstärktem Masse werden wiederkehren sehen. Die lymphatische Leukaemie des Kindesalters scheint meistens einen rascheren Verlauf zu haben. Meistens ist eine bestimmte Schädlichkeit nicht nachzuweisen. Die Patienten leben in guten Verhältnissen, ohne sich Überanstrengungen auszusetzen. Einmal wird, wie beim Scorbut, eine gemüsefreie Ernährung erwähnt (Bradford und Shaw); mehrmals ist hochgradige Anaemie, entkräftendes Stillen, Influenza (Litten) voraufgegangen, in deren Verlauf sich plötzlich die Zeichen der acuten Leukaemie einstellten.

---

[1]) Die Fälle von Sänger und von Cameron, welche bei chronischer Leukaemie der Mutter die Kinder gesund zur Welt kommen sahen, lassen keine sichere Entscheidung über die Art der Leukaemie zu, beweisen aber ebenfalls, dass kein Übergang der Blutkrankheit von der Mutter auf das Kind stattfindet. Aus dem Tode des Kindes nach Anlegen an die Brust der leukaemischen Mutter (Camerons Fall) lässt sich kein weiterer Schluss ziehen.

Es ist wohl möglich, dass in diesen Fällen aus der einfachen reparatorischen Hyperplasie der blutbildenden Organe (namentlich des Knochenmarks) sich durch einen erhöhten, vielleicht specifischen Reiz die leukaemieerzeugende Beschaffenheit herausbildete (Neumann). Für diese Anschauung werden die Fälle angeführt, in denen eine schwere Anaemie in acute Leukaemie übergegangen ist. Strauss, welcher vor allem diese Ansicht vertritt, betrachtet die relative Lymphocytose bei der perniciösen Anaemie (cf. Heft II dieses Teiles) als eine weitere Andeutung, dass die perniciöse Anaemie eine Vorstufe der lymphatischen Leukaemie sein könne. Als weitere Stütze dieses Erklärungsversuches dient die Annahme eines gemeinsamen Ursprungs, einer gemeinsamen Bildungsstufe für die Lymphocyten und die roten Blutkörperchen. Diese gemeinsame Abstammung ist indessen nicht bewiesen und auch nicht wahrscheinlich. Zur Klarlegung dieses schwierigen Problems bedarf es vor Allem vermehrter und nach allen Seiten hin durchgearbeiteter casuistischer Beiträge. Jede neue Arbeit eröffnet hier neue Ausblicke (Brandenburg, Nägeli, Loewy und Schur, Paviot), welche zeigen, wie gering noch unsere Kenntnisse von den Rundzellen im Knochenmark sind.

d) Diagnose.

Die acute lymphatische Leukaemie ist nicht seltener als die übrigen Leukaemieformen, wie aus der grossen Zahl der Beobachtungen hervorgeht, welche im letzten Jahrzehnt veröffentlicht worden sind. Bei der Neuheit des Krankheitsbegriffes darf es wohl als wahrscheinlich angesehen werden, dass auch hier und da noch ein Fall als schwere Purpura, als Scorbut, Morbus Werlhofii und ähnliches beschrieben ist, der eigentlich der acuten Leukaemie zugehört. Dafür sprechen wenigstens die gar nicht so seltenen Purpurafälle, in deren Blut mehr oder weniger hohe Grade von Leukocytenvermehrung gefunden worden sind (Denys).

An die Spitze aller diagnostischen Bemerkungen muss der Satz gestellt werden, dass das Vorhandensein einer acuten Leukaemie nur durch den **Nachweis der Blutveränderung** mit Sicherheit erkannt werden kann, denn einerseits giebt es Fälle mit Haut- und Schleimhautblutungen, die nur durch den normalen Blutbefund sich unterscheiden lassen, andererseits sind eine Reihe von Fällen bekannt, wo nach aleukaemischem Verlauf (mit genauer Feststellung, dass es sich nur um eine schwere Anaemie gehandelt habe) plötzlich kurz vor dem Tode eine hochgradige leukaemische, aber durch kein neues klinisches Zeichen angekündigte Blutveränderung einsetzte (Körmöczi).

Wenn einzelne typische Symptome in besonderer Stärke vorhanden sind, bei kolossalem Milztumor oder grossen Drüsenschwellungen, bei

besonders starker Zahnfleisch- und Mundschleimhautveränderung mit auffallend blassem gedunsenen Gesichte, bei heftigsten Blutungen, unregelmässigem oder gar keinem Fieber, wird es gelingen, schon aus den klinischen Symptomen die in Betracht kommenden ähnlichen Affectionen (Abdominaltyphus, Scorbut, Trichinosis) auszuschliessen und zur richtigen Erkenntnis zu gelangen. Bradford und Shaw erklären, dass sie, nachdem ihr erster Fall richtig diagnosticiert worden war, alle späteren mit Leichtigkeit erkannt hätten.

Geringere Grade aller Symptome können allein für sich die Diagnose nicht zu stellen erlauben. Nur ein Zeichen vermag die Diagnose mit Sicherheit zu begründen: der Blutbefund. Eine so starke und progrediente Lymphocytenvermehrung (cf. Tab. S. 17) kommt nur bei der lymphatischen Leukaemie vor, allerdings sowohl bei der acuten wie bei der chronischen Form, und in der That ist es nicht möglich, allein nach dem Blutbefunde diese beiden Affectionen streng zu trennen. Eine Zeitlang ist freilich der grosszellige Charakter der Lymphocytenvermehrung als bezeichnend für die acute Leukaemie und für acute Exacerbationen der chronischen angesehen worden; nachdem aber sowohl acute Leukaemieen mit ausschliesslicher Vermehrung der kleinen Lymphocyten, als auch chronische mit Vermehrung der grossen Zellen bekannt geworden waren, konnte dieses Merkmal nicht mehr entscheidend bleiben (A. Fraenkel). Die klinischen Differenzen: der allgemeine Aspect, die geringere Milz- und Drüsenschwellung, der rapide Verlauf unter Blutungen und Ulcerationen bieten ausreichende Unterscheidungszeichen von der chronischen Leukaemie; von der acuten Exacerbation einer solchen ist aber eine strenge Scheidung aus rein objectiven Gründen zuweilen unmöglich und kann dann nur durch die Anamnese begründet werden.

Über das Bestehen einer acuten Pseudoleukaemie, von welcher die acute lymphatische Leukaemie unterschieden werden müsste, lässt sich bisher nichts Sicheres aussagen. Die wenigen vorhandenen Beschreibungen einer so zu nennenden Krankheit sind zum Teil zu ungenau und berücksichtigen namentlich den Hauptpunkt, den Blutbefund, zu wenig. Dies gilt auch für die beiden von Ebstein in seiner grundlegenden Arbeit beschriebenen Fälle. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass eine ganze Zahl dieser Fälle der acuten lymphatischen Leukaemie zugerechnet werden können. Im Falle Colemans wurden 11.200 Leukocyten (darunter 40% Lymphocyten) gezählt. Der histologische Befund der ausgebreiteten und grossen Lymphombildungen war durch den Mangel an Zellteilungen auffallend.

Die Beziehungen des Chloroms zu unserer Affection werden wir noch im Folgenden kennen lernen.

Durch Zuhilfenahme des Blutbefundes ist es ohne weiteres möglich, alle übrigen ähnlichen Krankheiten auszuschliessen.

Die in Betracht kommenden Affectionen sind zunächst einmal die dem Verlaufe nach ähnlichen, mit Status typhosus einhergehenden Leiden. Vor allem ist es der Abdominaltyphus selbst, welcher im allgemeinen Habitus und zuweilen auch mit seinen Decubitalgeschwüren an der Haut und im Digestionstractus nicht nur am Krankenbette, sondern auch auf dem Obductionstische leicht mit unserer Krankheit verwechselt werden kann. Die anatomische Unterscheidung zwischen lymphatisch-leukaemischen und typhösen Geschwüren, namentlich im Darm, muss, wenn vom Bacillenbefund abgesehen wird, thatsächlich nicht selten unmöglich sein.

Ferner bieten bis zu einem gewissen Grade ähnliche Erscheinungen Affectionen dar, welche in das Gebiet des Erythema multiforme und toxicum fallen. Es sind dies einmal diejenigen Formen, welche mit Haut- und Schleimhautblutungen einhergehen, die gewöhnliche Purpura rheumatica, der Morbus maculosus Werlhofii, die septischen Erytheme. Sodann erythematöse und haemorrhagische Affectionen, welche mit Ulceration und Nekrose im Munde einhergehen, und zu denen neben unschuldigen und durch den leichten Verlauf unterscheidbaren Fällen von Erythema multiforme bullosum namentlich der Scorbut zu rechnen ist. Besonders interessant ist hierbei der bereits erwähnte Fall eines 17jährigen Kranken mit acuter Leukaemie, welcher nie oder nur selten frisches Gemüse genossen hatte, ein Ausfall in der Ernährung, welcher unter den Ursachen des Scorbuts immer an erster Stelle genannt wird. Die Unterscheidung ergiebt — ausser dem Blutbefunde — die histologische Untersuchung, da bei der Leukaemie die Ulcera durch den Zerfall der charakteristischen lymphadenoiden Neubildungen zustande kommen. Indessen finden sich auch bei vielen anderen Blutungen aus haemorrhagischer Diathese mehr oder weniger starke Lymphocytenhaufen in der Nähe.

All diese Ähnlichkeiten und Übereinstimmungen führen zu der Vermutung, dass bei einer Anzahl der als Morbus maculosus, Scorbut etc. angesehenen Fälle es sich ebenfalls um acute lymphatische Leukaemie gehandelt habe, umsomehr, als ja — trotz geringer Aufmerksamkeit für den Blutbefund — bei einigen Fällen dieser unklaren haemorrhagischen Affectionen thatsächlich Vermehrungen der Leukocyten im Blute erwähnt sind (Denys, Zimmermann). In dieser Ansicht werden wir bestärkt durch Fälle, welche zuerst unter dem Bilde schwerer Anaemie verliefen, und in denen wenige Tage vor dem Tode erst eine rapid einsetzende leukaemische Blutveränderung entdeckt wurde (Litten, Körmöczi, Waldstein). Ob diese Fälle von Anfang an als Leukaemien aufgefasst werden müssen, oder ob der leukaemische Blutbefund nur das Symptom einer

in ihrer Natur noch unklaren Affection darstellt, lässt sich bei der mangelhaften Einsicht in das Wesen aller dieser Processe heute noch nicht entscheiden. Jedenfalls zwingen diese Vorkommnisse zu immer eindringlicherer Betonung der von Mosler bereits vor fast 40 Jahren ausgesprochenen Regel, in jedem Falle unklarer, auf das Blut hinweisender Krankheiten in **kurzen Zwischenräumen** immer wieder eine **genaue Blutuntersuchung** vorzunehmen.

e) Prognose.

Die Prognose der acuten lymphatischen Leukaemie scheint absolut ungünstig zu sein. Bisher ist noch kein Fall bekannt, wo nach Feststellung der Diagnose durch Nachweis der Blutveränderung der Kranke länger als einige Wochen am Leben geblieben wäre. Die Krankheitsdauer kann in ihrem kürzesten Falle wenige Tage betragen, wie sich namentlich bei den Fällen mit Sicherheit aussagen lässt, wo eine auf ihren Blutbefund genauer untersuchte Anaemie das Leiden einleitet. Bei dem häufig schleichenden und entweder so gut wie symptomlos oder unter dem Bilde einer landläufigeren Krankheit verbrachten Beginne der Leukaemie dürfte aber eine absolute Aussage über die Krankheitsdauer oft nicht möglich sein. Nicht allein genaue Kenntnis aller in Betracht kommenden Organe (Drüsen, Milz, sichtbare Schleimhäute und Tonsillen) sind für die Feststellung, dass nicht schon in die symptomfreie Zeit der Beginn der leukaemischen Veränderung fiel, erforderlich, sondern ganz besonders ist hier die Kenntnis und genaue Analyse des mikroskopischen Blutbefundes zu verlangen.

Über die Länge der Zeit, bis zu welcher eine Leukaemie noch als acut angesehen werden darf, werden wir bestimmte Angaben nicht machen dürfen. Als Durchschnitt mag eine Dauer von 4—6 Wochen gelten, doch giebt es reichliche Abweichungen von dieser Mittelzahl. Als längsten Zeitabschnitt für die Dauer der acuten Leukaemie hat Ebstein 9 Wochen angegeben, indessen sind unzweifelhaft hierher gehörige Fälle mit mehrmonatlichem Verlaufe bekannt. Der ganze Habitus der Erkrankung wird viel mehr ausschlaggebend sein als eine bestimmte Spanne Zeit, welche nur empirisch aufgestellt wurde und durch jede neue Beobachtung umgestossen werden kann.

Nur wenige Male ist in dem progredienten Verlaufe der Krankheit eine starke Remission (mit allgemeiner Erholung und mit Rückkehr der Blutveränderung bis nahe zur Norm, so dass an die Möglichkeit der Heilung gedacht werden konnte) beobachtet worden. Immer trat jedoch nach kurzer Zeit das anfängliche Leiden wieder hervor und führte, dann noch rapider fortschreitend als in der ersten Attaque, zum tötlichen Ausgange.

Mehrmals wurde der Tod durch intercurrente secundäre, in ihrer Entstehung meistens durch das Grundleiden bedingte septische Infectionen beschleunigt; auch durch eine complicierende Pneumonie ist einige Male der Tod herbeigeführt worden.

Bei uncompliciertem Verlaufe erfolgt der Tod entweder durch Erscheinungen, welche zum Krankheitsbilde gehören, namentlich Blutungen, beschleunigt, oder unter allmählichem Schwunde der Kräfte im Collaps.

f) Therapie.

Bisher ist es noch auf keine Weise geglückt, dem verderblichen Verlaufe des Leidens Einhalt zu thun. Die Mittel, welche bei der chronischen lymphatischen Leukaemie und namentlich bei der mit dieser so nahe verwandten Pseudoleukaemie mit einer gewissen Aussicht auf Erfolg verwendet werden, lassen völlig im Stiche. So ist es mit dem Arsenik, so ist es mit den organotherapeutischen Massnahmen, die in interner und subcutaner Verwendung von Knochenmark-, Thyreoidea- und ähnlichen Präparaten versucht worden sind. Auf die bemerkenswerte aber schnell vorübergehende Beeinflussung des Blutbefundes durch Injectionen defibrinierten Blutes, von Organextracten und chemischen Körpern (Spermin, Zimtsäure) werden wir bei der Besprechung der chronischen Leukaemie, bei welcher sie fast ausschliesslich angewandt worden sind, eingehen.

Die weitere Erforschung der Ätiologie lässt auch therapeutische Fortschritte von der Zukunft erwarten. Bisher müssen wir durch die üblichen localen Massnahmen die Leiden der Kranken zu erleichtern suchen, ohne die Hoffnung, dem Processe Stillstand zu gebieten. Locale Behandlung erfordern die Munderscheinungen, die Nekrosen an Haut und Schleimhaut, welche auch häufig durch sorgfältige Wartung gebessert werden (Kübler); namentlich ist jede Schädlichkeit zu vermeiden, welche zu dem so leicht eintretenden und so verderblichen Decubitus führen kann; aber im ganzen ist, wie Gilbert und Weil sich treffend ausdrücken, das Können des Arztes erschöpft mit der Stellung der Diagnose, welche zugleich die ungünstigste Prognose bedeutet; therapeutisch sind wir machtlos.

Anhang: Das Chlorom.

Ausserordentlich nahe Beziehungen verbinden mit der acuten lymphatischen Leukaemie die in vereinzelten Fällen bereits seit dem Anfang des 19. Jahrhunderts beschriebene Affection, welche unter dem Namen Chloroma (King), Chlorolymphom (Waldstein) oder grüner Krebs (cancer vert d'Aran) bekannt ist. Ihr eigentliches Wesen ist erst durch neuere Arbeiten (v. Recklinghausen, Dock, Paviot, Lang) aufgeklärt worden.

Die klinischen Haupterscheinungen bilden Exophthalmus durch retrobulbäre Lymphombildung, Taubheit, Schwellung der Occipital- und Temporalgegend; dabei besteht früher oder später auftretende Leukaemie meist rapiden Verlaufes, mit denselben Erscheinungen, die wir bereits bei der acuten Leukaemie kennen gelernt haben, und unausbleiblich tötlicher Ausgang.

Den Namen erhielt die Krankheit von der grünen Farbe der pathologischen Neubildung, einer Färbung, deren vereinzeltes und spärliches Vorkommen wir bereits hier und da in einem Falle von sonst typischer acuter Leukaemie, namentlich als Knochenmarksveränderung, erwähnt haben.

Die Krankheit ist viel seltener als die acute Leukaemie. Sie bevorzugt das Kindesalter und das männliche Geschlecht, noch mehr als wir dies bei der acuten Leukaemie gefunden haben. Eine unmittelbare Ursache des Leidens lässt sich bisher nicht nachweisen, wenn man nicht die vereinzelte Notierung eines Traumas am Auge (Hillier) als solche ansprechen will. Meistens mag die schwächliche, lymphatische Constitution der Kinder eine Prädisposition für die Erkrankung geschaffen haben.

Das erste auffällige Symptom pflegt der **Exophthalmus** zu sein, meistens verbunden mit heftigen Schmerzen in der Augenhöhle. Bald treten Schwerbeweglichkeit des Bulbus oculi und Sehstörungen ein. Nach kurzer Zeit entstehen um das Auge herum harte Schwellungen mit glatter Oberfläche, durch die Augenlider hindurch fühlbar, in einem Falle beim Recidiv nach Exstirpation des Bulbus als graugelbe Tumoren sichtbar (Hillier).

Im Augenhintergrunde finden sich Retinalblutungen und weissliche Infiltrate.

Gleichzeitig mit den Orbitaltumoren entwickeln sich symmetrische harte **Anschwellungen der Temporalgegenden,** es tritt Schwerhörigkeit und völlige Taubheit ein, Benommenheit, zuweilen leichte Störungen der Gleichgewichtsempfindungen (schwankender Gang). Währenddessen macht allmählich die normale Hautfarbe einer auffälligen, wachsartigen Blässe Platz, die Kranken magern ab und verfallen. Die Lymphdrüsen und die Milz schwellen an; zuweilen besteht sternaler Druckschmerz. Das Blut ist oft von der ersten Untersuchung an **lymphaemisch** oder wird es erst plötzlich kurz vor dem Tode (Waldstein, Paviot und Fayolle), während es anfangs keine Veränderung oder nur Zeichen hochgradiger Anaemie aufwies. Auch hier ist, wie bei der acuten Leukaemie, die häufige Vermehrung besonders der grossen Lymphocytenformen hervorzuheben. **Blutungen** aus Haut und Schleimhäuten (Auflockerung und leichtes Bluten des Zahnfleisches) nähern das Bild immer mehr dem von der acuten Leukaemie her bekannten.

Die erwähnten Tumoren der Orbita und der Schläfengegend sind nicht unbedingt nötig für das Krankheitsbild. Sie fehlen in einzelnen Fällen, und die Krankheit verläuft dann allein unter dem Bilde hochgradiger Anaemie und rapiden Kräfteverlustes zum Tode. Das einzige während des Lebens wahrnehmbare Zeichen des Chloroms war in einem dieser Fälle die Grünfärbung des Urins (Waldstein).

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen sind im allgemeinen die der acuten Leukaemie, zu denen noch eine Anzahl nur dem Chlorom eigener Befunde kommen.

Die auffallendste Eigentümlichkeit ist die **grüne Farbe** der Tumoren. Ferner ist in hohem Grade charakteristisch die schon klinisch zum Ausdruck gelangende Lymphombildung am Gesicht und Schädel. Besonders befallen ist das Knochensystem. Das Knochenmark ist oft, wenn auch anscheinend nicht constant afficiert; es ist ersetzt durch eine grünliche, häufiger rein erbsengrüne Masse von etwas vermehrter Consistenz (cf. die Bilder in dem Werk von Dressler). Ausgebreiteter und massiger sind die Veränderungen um die Knochen herum. Lymphocytäre grüne Geschwülste umlagern, unter oder in dem Periost respective der Dura mater gelegen, alle Gesichts- und Schädelknochen. Die Suturen werden auseinandergedrängt, wobei der Knochen selbst nur wenig angegriffen wird, durch alle Öffnungen wächst die Neubildung hindurch, erfüllt Orbita und Paukenhöhle.

Ähnliche Umhüllungen mit der Chlorommasse bieten Innen- und Aussenseite der Wirbelsäule, Rippen, Brustbein, Becken und Schultergürtel und zum Teile auch die langen Knochen dar, so dass trotz der

geringen Zahl der Beobachtungen die Ergriffenheit fast jedes Knochens ein- oder mehrmals notiert wurde. Das Mark der Röhrenknochen, erbsengrün wie das der übrigen, kann grosse Mengen Charcot-Leyden'scher Krystalle enthalten, ein Befund, der bei der lymphatischen Leukaemie fehlt, und dessen Vorhandensein im Zusammenhalt mit der Guajacreaction (cf. S. 42) sehr dafür spricht, dass wohl noch andere Zellelemente als Lymphocyten am Aufbau der Chlorommassen beteiligt sein müssen.

Die lymphatischen Organe sind fast ebenso stark afficiert wie das Knochensystem. Es bestehen grüne Lymphdrüsenschwellungen, vornehmlich im Bereiche von Kopf und Hals, Tumoren an Zunge, Gaumen, Pharynx; die Speicheldrüsen sind durchwuchert von lymphatischem Gewebe (Parotis, Submaxillaris), Thymus und Pancreas zum Teile ersetzt durch grüne Massen. Peyer'sche Plaques und Lymphfollikel des Darms sind oft geschwellt, zuweilen erodiert und von Haemorrhagieen durchsetzt, graugrün; Milz vergrössert durch Vermehrung des Lymphgewebes. Nieren und Leber enthalten grüne Lymphome, zum Teile oberflächlich, zum Teile mitten in das Parenchym hineingesprengt. In der Leber ist, analog dem Verhalten der acutleukaemischen Infiltrate, von den grünen Rundzellhüllen nur der Gefässbaum der Vena portae begleitet, während die Zweige der Vena hepatica frei bleiben (Paviot). In den Lungen und der Pleura befinden sich Tumoren der gleichen Art. Frei ist regelmässig nur das Nervensystem; die von ihm ausgehenden Erscheinungen (Blindheit, Taubheit, Lähmungen) sind meistens auf Compression durch aufgelagerte Chlorommassen oder auf die Zerstörung der nervösen Endapparate zurückzuführen.

Der histologische Bau ist der eines Lymphoms, bestehend teils aus kleinen, teils aus grossen einkernigen Rundzellen, die in ein zartes Reticulum eingelagert sind. Der grüne Farbstoff erscheint in der Form kleiner, in den Zellen des Tumors selbst gelegener, stark lichtbrechender Körnchen, deren Reactionen für eine fettähnliche Zusammensetzung sprechen. Er ist anfangs schön grün, oder wird es nach kurzer Berührung mit der äusseren Luft, bekommt dann einen schmutzigen Ton und erhält sich entweder so mehrere Tage lang oder verschwindet bald an der Luft, ist dann aber durch Ammoniaklösung wieder herstellbar (Paviot und Hugounenq). In Alkohol tritt eine Entfärbung bis zu Schmutziggrau ein. Der Farbstoff löst sich in absolutem Alkohol und Äther und färbt sich dunkel mit Osmiumessigsäure (1%); er giebt keine Eisenreaction (Höring); er färbt alte **Guajactinctur** sofort blau, wird selbst darin blau und behält (in Schnitten) diese Farbe 10 Minuten lang. Darnach entfärbt sich zuerst das Gewebsstück, dann blasst auch die Guajactinctur zu schmutzigem Gelbgrün ab. Dieselbe Reaction giebt

die Conservierungsflüssigkeit. Durch Eintauchen in kochendes Wasser verliert der Tumor diese oxydierende Eigenschaft. Eine ähnliche Reaction giebt das Chlorom mit Paraphenylendiamin, welches 20—30 Minuten lang stark violett gefärbt wird (Paviot und seine Mitarbeiter). Diese Reactionen giebt nicht das Chlorom allein; sie sind vielmehr das Gemeingut vieler rasch wachsenden Geschwülste. Die Guajacreaction tritt aber auch bei dem zellreichen Knochenmark der perniciösen Anaemie ein (Naegeli), während sie in lymphocytenreichen Organen fehlt (Brandenburg).

Die Diagnose des Chloroms ist in den älteren Fällen meistens erst nach dem Tode gestellt worden, weniger wegen der Verwechslungsmöglichkeit mit anderen Leiden, als wegen des ungewohnten klinischen Bildes, das von vornherein die Affection als etwas Neues, noch Unbekanntes erscheinen liess. Grosse Ähnlichkeit mit dem Chlorom haben nur die gleichfalls sehr seltenen Fälle von symmetrischer Erkrankung der Speichel- und Thränendrüsen, die ja auch in das pathologisch-anatomische Gebiet der lymphatischen Hyperplasieen hineingehören. Sie unterscheiden sich durch ihre längere Dauer und die relative Milde des Verlaufes. Wir werden sie bei der Besprechung der chronischen lymphatischen Leukaemie, respective der Pseudoleukaemie, noch näher zu betrachten haben.

Die Prognose des Chloroms ist stets ungünstig. Nach mehrwöchentlicher bis mehrmonatlicher Dauer erfolgte der Tod.

Die Therapie ist so erfolglos wie bei der acuten Leukaemie. Versuche zur operativen Entfernung (Hillier) missglückten.

B.

Die chronische lymphatische Leukaemie.

Unter den Begriff der chronischen lymphatischen Leukaemie fallen diejenigen Krankheitsfälle, welche in mehrmonate- bis jahrelanger Dauer unter Hyperplasie lymphatischer Apparate und Vergrösserung der Lymphocytenzahl im Blute verlaufen. Dieser Typus ist bereits von Virchow aufgestellt worden; seine Grenzen sind von Neumann und Ehrlich, gemäss den ihnen zu dankenden Fortschritten unserer Kenntnisse, schärfer umrissen worden. Trotz dieser von vornherein stets histiogenetischen Begriffsbestimmung finden wir, namentlich in älterer Zeit, häufig Fälle, in denen die Entscheidung über die Art der Leukaemie viel mehr nach anderen klinischen Zeichen als nach der Blutlymphocytose, namentlich nach dem Vorhandensein oder Fehlen der Drüsen- und Milzschwellung getroffen worden ist. Ferner treffen wir eine grosse Zahl von Fällen an, welche nach der üblichen klinischen Auffassung als Pseudoleukaemie oder malignes Lymphom (d. h. eine der lymphatischen Leukaemie ganz gleichende Affection ohne oder mit mässiger Veränderung des Zahlenverhältnisses der weissen zu den roten Blutkörperchen) bezeichnet werden, in denen aber doch eine lymphatische Veränderung des Blutes bei Anwendung der modernen Färbemethoden sich erkennen lässt.

Wenn wir die Anschauung der oben genannten Forscher im Auge behalten, so werden wir weder im ersteren Falle nach den groben klinischen Symptomen, z. B. nur auf das Vorhandensein der Lymphdrüsenschwellung hin, die vorliegende Leukaemie sogleich als lymphatisch ansprechen, noch im zweiten Falle die Diagnose einer lymphatischen Leukaemie ausschliessen dürfen.

Wir müssen vor allem den Satz, der sich uns für die Diagnose der acuten lymphatischen Leukaemie ergeben hat, auch hier als den leitenden Faden unserer Erörterungen ansehen, dass die Entscheidung über das Vorhandensein und die Art einer Leukaemie nur begründet sein darf auf die Erkennung der typischen Blutveränderung, und dass die übrigen klinischen Erscheinungen erst in zweiter Linie stehen.

Wir kommen hier auf den Gedankengang zurück, welcher in der Einleitung bereits kurz gestreift wurde, der aber, soweit es unseren Kenntnissen nach möglich ist, zunächst klar zu Ende geführt werden muss, ehe wir in die Besprechung der chronischen lymphatischen Leukaemie eintreten.

Als das einzige absolut sichere Merkmal für die Diagnose der Leukaemie wird von jeher der Blutbefund betrachtet. Alle übrigen Symptome wurden als nicht beweisend angesehen, seit Fälle bekannt geworden waren, die in allen Stücken leukaemischen gleichen, nur eine stärkere Vermehrung der weissen Blutkörperchen vermissen liessen und daher den Namen Pseudoleukaemie erhalten haben. Allerdings sind die Fälle von Pseudoleukaemie, welche dem Typus der malignen Lymphome entsprechen, auch klinisch häufig sehr verschieden von der durchschnittlichen lymphatischen Leukaemie. Es bestehen aber alle Übergänge von diesem mehr den Anschein einer localen Lymphdrüsenvergrösserung tragenden Typus des malignen Lymphoms bis zu den völlig dem Typus lymphatischer Leukaemie gleichenden Formen der Pseudoleukaemie.

Während nun in einer Reihe von extremen Fällen die klinische Unterscheidung leicht ist, wissen wir schon seit langer Zeit, dass eine gewisse leichtere Blutveränderung auch bei der Pseudoleukaemie nicht selten gefunden wird, so dass häufig mehr nach dem Gefühl als nach sicheren Normen die Grenze angesetzt werden musste. Daher betrachtet eine Reihe von Forschern, nach den Erfahrungen der letzten Jahre urteilend, die vorhandene Leukocytenvermehrung weder als charakteristisch für Leukaemie, noch als einen Gegengrund gegen die Annahme einer Pseudoleukaemie. Sogar hochgradige Lymphocytosen werden zuweilen als irrelevant für die Unterscheidung bezeichnet.

Der aus dieser Unsicherheit sich mit Klarheit ergebende Schluss ist die Unmöglichkeit, vom histiogenetischen Standpunkte aus die lymphatische Leukaemie streng von der Pseudoleukaemie zu trennen, und die schon mehrmals betonte Notwendigkeit, diese beiden Affectionen als nahe Verwandte, durch die gleiche Histiogenese vereint, in einer Krankheitsgruppe zusammenzufassen.

Durch das gemeinsame Band der Lymphombildung und der Blutlymphocytose werden in dieser Gruppe sehr verschiedene klinische Bilder vereinigt. Es lassen sich unter ihnen zwei Grundtypen nebeneinanderstellen, von denen der eine die Fälle mit hochgradiger Lymphocytenvermehrung umgreift:

wahre lymphatische Leukaemie,

der andere diejenigen Fälle, welche keine augenfällige Verschiebung des Verhältnisses W : R darbieten:

lymphatische Pseudoleukaemie.[1])

Eine scharfe Grenze ist zwischen diesen beiden Stadien nicht zu ziehen. Daher kann, wenn wir (wie bisher überall in unseren Ausführungen) dem Blutbefund die erste Stelle unter allen klinischen Zeichen einräumen, eine zahlenmässige Angabe, bis zu welchem Verhältnis W : R ein Fall noch als wahre Leukaemie zu betrachten sei, nur einen beschränkten Wert haben. Im allgemeinen liegt das Grenzgebiet in den Zahlen W : R = 1 : 100 bis 1 : 200. Kleinere Quotienten wären der Pseudoleukaemie zuzuzählen, grössere der wahren Leukaemie.

Das Vorhandensein der Lymphocytose bei diesen Krankheiten gestattet, sie von einigen klinisch scheinbar völlig gleichen Affectionen zu unterscheiden, denen dieses Symptom fehlt. Wir müssen bei Abwesenheit dieser Lymphocytose die Wahrscheinlichkeit einer anderen Ätiologie der Lymphombildung ins Auge zu fassen — eine Wahrscheinlichkeit, welche in allen Fällen, wo der Obductionsbefund erhoben werden konnte, bisher zur Gewissheit gemacht wurde.

Was die Fälle ohne Lymphocytose betrifft, so liegen zwei Möglichkeiten vor:

1. dass es sich um ein Stadium der Lymphaemie handelt, in welchem wegen zu kurzer Dauer des Processes die Blutveränderung noch nicht eingetreten ist — oder um ein mit septischer Infection compliciertes, meistens terminales Stadium, in welchem die vorher dagewesene Lymphocytose nicht mehr vorhanden ist;

2. dass es sich in der That um ein anderes Leiden handle; es sind hierher besonders Fälle einer eigenartigen Form von Tuberculose zu rechnen, welche wir bei der Besprechung der Differentialdiagnose noch genauer werden betrachten müssen, sowie ferner die eigentümliche Affection, welche Kundrat unter dem Namen der Lymphosarcomatosis aus der grossen Gruppe der lymphatischen Tumoren herausgehoben hat.

Wir halten uns somit für berechtigt, alle mit Lymphocytose verlaufenden Fälle zusammenzufassen. Bei den grossen klinischen Verschiedenheiten der hierher gehörenden Fälle ist es nicht unwahrscheinlich, dass auch so noch heterogene, namentlich aetiologisch verschiedene

[1]) Die Bezeichnung lymphatische Pseudoleukaemie bedeutet hier keinen Gegensatz (etwa gegen eine myelogene Pseudoleukaemie), denn es giebt keine andere Pseudoleukaemie als eine mit Lymphombildung und Lymphaemie einhergehende. Die Bezeichnung „lymphatisch" ist nur als ein histiogenetisch erklärendes Beiwort anzusehen.

Processe künstlich vereint worden seien; wir haben aber keine Mittel, eine besser begründete Einteilung zu schaffen. Die einfache Unterscheidung nach der Localisation, wie sie früher üblich war, ist nicht durchgreifend, da es sich doch an allen Stellen um denselben pathologisch-anatomischen Vorgang handelt, und zu äusserlich. Vielleicht ist von der weiteren Erforschung des Wesens der Erkrankung und namentlich von ihrer Ätiologie die so dringend zu wünschende Aufklärung zu erhoffen.

I.

Die lymphatische Leukaemie.

a) Symptome und Verlauf.

Der **Beginn** der chronischen lymphatischen Leukaemie ist in der Mehrzahl der Fälle schleichend und allmählich. Die wenigen Beobachtungen, wo eine acut beginnende Leukaemie in chronischen Verlauf abklingt, sind in keiner Weise so klargestellt, dass nicht der Einwand möglich wäre, es habe sich um eine acute Exacerbation oder um eine intercurrente acute Affection im Laufe einer bereits vorher — latent — bestehenden chronischen Leukaemie gehandelt. Wenn bei der acuten Leukaemie die Bestimmung des Anfanges schon häufig schwer ist wegen der Unkenntnis des Verhaltens vor dem Beginn der ärztlichen Beobachtung und nur in einigen und noch dazu meistens nicht ganz typischen Fällen von ganz besonders rapidem Verlauf möglich war, haben wir bei der chronischen Leukaemie fast gar keine Anhaltspunkte für einen scharfen Grenztermin zwischen Gesundheit und Beginn der Krankheit.

Eine gewisse zeitliche Abgrenzung bietet das in vielen Fällen schon früh zu constatierende Anschwellen der Lymphdrüsen. Indessen werden, wenn eine langdauernde Anaemie, mit ausgedehnter Vergrösserung der Lymphdrüsen verbunden, den Gedanken an eine Erkrankung der blutbildenden Organe nahelegt, bereits häufig so hochgradige Veränderungen im Blute gefunden, dass auf einen langen Bestand der Affection geschlossen werden muss. Gar nicht selten fehlt aber sogar die sichtbare Lymphdrüsenschwellung bis zum Ende des Lebens, und nur zufällige Untersuchung des Blutes deckt den lymphaemischen Zustand auf.

Da also in der Regel kein sicherer Termin für den Beginn der Krankheit bekannt ist, muss angenommen werden, dass alle Veränderungen langsam, unmerklich einsetzen, bis die Krankheit so weit vorgeschritten ist, dass sie subjectiv wahrnehmbare Beschwerden und objectiv definierbare Symptome macht.

Dasjenige Symptom, welches am häufigsten und am ersten auf die Art der Erkrankung hindeutet, ist wie gesagt, die Anschwellung der

Lymphdrüsen. Oft lange Zeit, ja Jahre lang, geringen Grades, zuweilen aber auch sehr rasch ausserordentliche Grösse erreichend, können die Drüsenschwellungen bei noch völligem Wohlsein des Kranken bestehen. Die Schwellung kann gleichmässig auf die verschiedenen Regionen des Körpers verteilt sein; viel häufiger sind aber eine oder mehrere Gruppen vornehmlich ergriffen. Am öftesten trifft man kolossale Lymphome am Hals, verbunden mit gleichfalls recht grossen Tumoren in der Achsel, kleineren in der Leiste, also eine absteigende Intensität von oben nach unten. Nicht selten sind auch die grössten Drüsen in den Achseln; seltener ist der Sitz der Hauptdrüsenvergrösserung in der Leiste und am Oberschenkel. Zuweilen kommt es vor, dass von äusserlich fühlbarer Lymphdrüsenschwellung kaum etwas wahrnehmbar ist, bei der Leicheneröffnung aber sich mächtige Paquete im Brust-, Bauch- und Beckenraum vorfinden (Ehrlich und Wassermann). In seltenen Fällen fehlt jede nennenswerte Drüsenvergrösserung.

Die Drüsenhaufen bestehen aus lauter einzelnen, gut von einander abgrenzbaren Lymphomen von der geringsten Grösse an bis zu Hühnerei- und Apfelgrösse. Verwachsungen zwischen den Drüsen sind extrem selten und so gut wie immer auf complicierende, nicht dem eigentlichen Bilde der Leukaemie angehörende Periadenitiden oder maligne Degenerationen zu beziehen. Die Form der Einzeldrüse ist ausnahmslos ellipsoidisch mit gleichen oder ungleichen kurzen Achsen oder eiförmig, zuweilen abgeplattet durch seitlichen Druck der Nachbardrüsen oder der anderen umgebenden Gebilde (Haut, unterliegende Weichtheile). Die Consistenz ist in den eigentlichen Leukaemiefällen, deren Blut eine starke Verschiebung des Verhältnisses von weissen zu roten Blutkörperchen aufweist, fast immer weich, elastisch, am meisten der des normalen Testikels gleichend, selten nur so derb bis knochenhart wie in den Pseudoleukaemiefällen, deren Blutveränderung sich auf die relative Zunahme der Lymphocyten beschränkt.

Die Symptome, welche die directe Folge der Drüsenvergrösserung sind, bestehen — ausser der Verunstaltung und Bewegungshinderung der betroffenen Körperteile — wenn auch nicht gerade häufig, in Schmerzen von meist geringer, selten nur ausserordentlich starker Intensität; wichtiger sind die Folgen des Druckes der Lymphdrüsen auf lebenswichtige Organe, von denen die Compression der Trachea und der grossen Gefässstämme wohl am häufigsten zu unliebsamen Erscheinungen Anlass giebt.

Die Drüsentumoren wachsen unaufhaltsam bis an das Lebensende, wenn nicht eine intercurrente (meist infectiöse) Krankheit (Erysipel, septische Infection, Cholera) ein rapides Schwinden einleitet in der Art, wie wir es bereits bei der acuten Leukaemie gesehen haben.

Von den Erkrankungen der übrigen blutkörperchenbereitenden Organe ist nur die der **Milz** an physikalischen Zeichen erkennbar. Ihre Anschwellung ist eine fast constante Begleiterscheinung der chronischen lymphatischen Leukaemie. Es kommen hier sehr grosse Milzen vor, indessen ist, wenigstens für die Fälle mit starker Lymphocytose, die Schwellung in der Regel nicht so gross wie bei der myeloïden Leukaemie, wo oft die ganze linke Bauchseite erfüllt wird und der Tumor über den Nabel rechts und abwärts bis ins kleine Becken reicht. Der Milztumor der lymphatischen Leukaemie bewegt sich in mässigeren Grenzen. Häufig überragt die Milz den Rippenbogen nur um einiger Querfinger Breite, die Ausdehnung bis unter Nabelhöhe ist schon als sehr stark zu bezeichnen. Die Vergrösserung der Milz findet gleichmässig in allen Durchmessern statt, so dass auch in erheblich vergrössertem Zustande doch die typische Milzform gewahrt bleibt. Die Grösse der Milz ist im allgemeinen abhängig von der Dauer der Krankheit; sie wächst meistens langsam und andauernd bis zum Tode. Da das Wachstum aber in verschiedenen Fällen verschieden schnell vor sich geht, findet man in einer Reihe von Fällen schon nach kurzer Zeit sehr grosse Tumoren, in einer anderen nach derselben Zeit und vielleicht bei viel stärkerer Ausprägung anderer Symptome erst sehr mässige. Der Regel nach scheinen die besonders grossen und harten Milzen den Fällen anzugehören, welche eine geringe Lymphocytose im Blut aufweisen.

Dass eine wirkliche Vergrösserung der Milz aber nicht unumgänglich nötig ist zum Bestande der lymphatischen Leukaemie, das wird schon durch den ersten von Virchow beschriebenen Fall bewiesen, in welchem die Milz ausser einer gewissen Derbheit nichts von der Norm Abweichendes für die Betrachtung mit blossem Auge darbot. Ähnliches Verhalten ist auch in einer Anzahl neuerer Krankheitsbeschreibungen constatiert worden.

Eine Ausnahme von der Regel, dass das Wachstum der leukaemischen Milz bis zum Lebensende andauert, besteht in den bereits erwähnten Fällen von bakterieller Infection und in den Fällen, wo sub finem vitae eine acute Steigerung des leukaemischen Processes stattfindet. Am häufigsten vermag eine allgemeine septische Infection oder auch nur eine mehr localisierte Eiterung alle Zeichen der Lymphaemie zu beseitigen, wobei Lymphdrüsen und Milzschwellung abnehmen und sogar das Blut seinen lymphaemischen Charakter nicht selten verliert und in den Zustand einer polynucleären Leukocytose übergeht. Doch ist dieser Einfluss septischer Infection keineswegs die Regel; leukaemische Kranke können dergleichen Complicationen überstehen, ohne dass an den lymphaemischen Symptomen sich irgend etwas ändert (Hirschlaff).

Eine Abnahme des Milztumors ist ferner beobachtet worden als Folge langdauernder Diarrhoeen, welche zum Teil mit der Medication in Zusammenhang standen (Jodoform), sowie zuweilen durch therapeutische Massnahmen. Nur selten darf diese Abnahme als Besserung des ganzen leukaemischen Zustandes angesehen werden; sogar in den Fällen, wo mit dem Zurückgehen des Milztumors eine Besserung des Allgemeinbefindens einherging, änderte sich doch meistens das Zahlenverhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen nur wenig oder schritt sogar vorwärts. Einige seltene Fälle von scheinbarer Heilung werden wir noch im Folgenden zu betrachten haben.

Die meist vorhandene starke Veränderung des **Knochenmarks,** auf welche zuerst Neumann als constanten Befund hingewiesen hat, macht klinisch nur selten Symptome — im Gegensatz zu der Markerkrankung der myelogenen Leukaemie und namentlich zu der specifischen tumorartigen lymphadenoiden Erkrankung des Knochenmarks, welche unter dem Namen des multiplen Myeloms (Rusticki) oder der Lymphadenia ossium (Nothnagel) bekannt ist. Starker Knochenschmerz ist zuweilen durch secundäre Infectionen mit periostalen Entzündungen und Abscessbildungen erzeugt gewesen. Litten hat besonders die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass der als typisch anzusehende Knochendruckschmerz auch bei der stärksten Markerkrankung fehlen kann. Bei der lymphatischen Leukaemie ist er so gut wie nie vorhanden.

Die Erscheinungen, welche die Lymphombildungen in anderen als den blutkörperchenbildenden Organen verursachen, werden wir erst später besprechen. Hier sei zunächst das charakteristische Symptom der lymphatischen Leukaemie abgehandelt, der **Blutbefund.**

Die Haupterscheinung im lymphatisch-leukaemischen Blute ist die **Vermehrung der Lymphocyten.**

Bei starker Vermehrung der Gesamtleukocytenzahl sind sowohl absolute als auch relative Lymphocytenzahl hochgradig vermehrt. Besonders auffallend und — da dieser Befund viel leichter zu erheben ist als die absolute Menge — für die Diagnose in allererster Linie brauchbar ist immer die relative Lymphocytenvermehrung. Es ist nicht selten, dass schon bei einem Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen wie 1 : 100 (was bei Berücksichtigung der fast stets vorhandenen Oligocythaemie einer Zahl von nur circa 20.000 weissen Blutkörperchen zu entsprechen braucht) eine relative Menge von 90—96 % Lymphocyten vorhanden ist. Bei noch grösserem Verhältnis von Weiss : Rot kann die relative Lymphocytose bis zu 99 % ansteigen, so dass alle anderen Leukocytenarten beinahe vollständig verdrängt worden sind.

Die Lymphocyten der chronischen lymphatischen Leukaemie gehören in den weitaus meisten Fällen fast ausschliesslich der kleinen

Form an. Sie sind so gross oder kleiner als rote Blutkörperchen, haben ein schmales, bei Methylenblaufärbung basophiles, oft am Rande aufgefasertes Protoplasma und einen runden, meist schwächer färbbaren, scharfbegrenzten Kern mit runden, helleren Lücken (Kernkörperchen). Seltener sind mittlere und grosse Formen, welche wir bei der acuten Leukaemie als häufigeres Vorkommnis antrafen, doch giebt es, wenn auch seltener, auch sehr chronische Leukaemieen mit nur grossen Lymphocyten (cf. Teil I).

Eine gewisse Menge der im Blute kreisenden Lymphocyten (zuweilen mehr als ein Zehntel der Gesamtzahl) befindet sich, wie besonders Gumprecht nachgewiesen hat, im Zustande der Destruction. Die Zerstörung dieser Zellen beginnt im Kern, welcher entweder stärkere Färbbarkeit mit nachträglichem Zerfall in einzelne intensiv tingierte Schollen aufweist (Karyorrhexis) oder Aufquellung und Verlust der Färbbarkeit, Bildung eigentümlich vergrösserter und ausgezackter, oft eichenblattähnlicher (Askanazy) Formen (Karyolysis). Später degeneriert auch der Protoplasmaleib der Zelle. Inwieweit diese Veränderungen der Lymphocyten als eine wirkliche regressive Metamorphose anzusehen sei, müssen weitere Untersuchungen lehren. Askanazy ist, namentlich wegen des constanten Fehlens dieser Degenerationsformen im frischen, ungefärbten Blutpräparat, der Ansicht, dass es sich hierbei stets um artefícielle Läsionen der leicht zerdrückbaren Lymphocyten handle, zumal sie in den dünneren, mehr gequetschten Stellen der gefärbten Ausstrichpräparate sehr viel häufiger sind als in den — meist dickeren — Randpartieen.

Die übrigen Leukocytenarten beteiligen sich nur ausnahmsweise und dann nur in geringem Grade an der Vermehrung der weissen Blutkörperchen. Meistens ist ihre Zahl sogar gegen die Norm ganz erheblich vermindert. Diese Verminderung betrifft am auffälligsten die neutrophilen polynucleären Zellen, welche in der Norm die zahlreichsten Leukocyten im Blute sind. Ihre relative Menge wird durch die Vermehrung der Lymphocyten von ihrer Normalzahl von circa 70 % bis auf 10 % und weniger, gar nicht selten bis auf 2—1 % herabgedrückt.

Eosinophile Zellen werden meistens, Mastzellen stets in nur sehr geringer Menge gefunden. Myelocyten fehlten fast in allen Fällen.

Die Zahl der roten Blutkörperchen bleibt häufig lange Zeit normal oder nur unbedeutend (bis auf $4^1/_2$—4 Millionen) vermindert. Mit dem Eintritt der Kachexie nimmt dann ihre Menge allmählich ab, sinkt aber nur selten weit unter 2 Millionen. Kernhaltige rote Blutkörperchen sind selten, andere Veränderungen der roten Blutkörperchen wurden nur ausnahmsweise constatiert.

Der Haemoglobingehalt entspricht ungefähr der Menge der roten Blutkörperchen.

Eine gewisse Vermehrung der Lymphocyten wird stets bei der ersten Untersuchung schon aufgefunden, wenn die übrigen klinischen Symptome (namentlich Lymphdrüsen- und Milzschwellung) zur Erforschung der Blutverhältnisse veranlassen. Erfolgt die Untersuchung längere Zeit vor dem Tode, so findet man im Laufe der ferneren Beobachtung eine allmähliche, mit geringen und seltenen Remissionen fortschreitende Zunahme der Leukocyten-Gesamtmenge sowohl, als der relativen Lymphocytenmenge, und meistens ist die Lymphocytenzahl zur Zeit des Todes höher als in irgend einem vorangegangenen Zeitpunkt.

Spontane Abnahme und Verschwinden der Lymphocytose ist mehrmals beobachtet worden. Manchmal trat dabei an die Stelle der Lymphocytose eine polynucleäre Leukocytose. Diese Veränderung des Blutbefundes ist meist die Folge irgend welcher bacteriellen Complication. Ganz ausnahmsweise ist in solchen Fällen einmal eine Heilung sowohl der Complication als des Grundleidens berichtet worden (Delens, Mager).

Die übrigen Erscheinungen der chronischen lymphatischen Leukaemie sind ganz allein abhängig von der Neubildung lymphatischen Gewebes in den Organen. Sie sind die Folge der Lymphombildung einerseits, der mechanischen Beschränkung functionierenden Parenchyms andererseits. Die anscheinend toxische Wirkung des rapiden Gewebszerfalles, welche wir in der acut-leukaemischen Prostration, dem Fieber, dem veränderten Stoffwechsel kennen lernten, zeigt sich bei der chronischen Form andeutungsweise nur dann, wenn der chronische Process sub finem einen der acuten Leukaemie ähnlichen Verlauf einschlägt. Jedes Zeichen tieferer organischer Veränderung fehlt, nicht einmal die Blässe der Haut, sonst ein hervorstechendes Symptom der Leukaemie, wird in jedem Falle beobachtet.

Es bestehen, wenn auch in seltenen Fällen, Veränderungen der **Haut,** welche das höchste Interesse beanspruchen. Die leichteste Form der Hautsymptome ist ein heftiges Jucken der ganzen, meistens trockenen, welken Haut, häufig verbunden mit Ausbrüchen von Urticaria papulosa und vesiculosa. Unter brennendem und juckendem Gefühl schiessen, unregelmässig über den ganzen Körper verteilt, besonders häufig aber an Armen und Beinen, derbe gelbweisse Quaddeln mit centralem eingelagerten Bläschen auf, genau so, wie es auch von anderen lymphomatösen Affectionen bekannt ist (Malaria mit Milztumor, pseudoleukaemieartige Lymphdrüsentuberkulose). An Stelle der Quaddeln, die zerkratzt werden, bilden sich zuweilen kleine Granulationstumoren, welche nach einiger Zeit wieder verschwinden.

Auffälliger und häufiger beschrieben sind Lymphombildungen in der Haut, entweder als kleine bis bohnengrosse Knötchen am ganzen Körper verteilt oder als grössere Hautknoten mit besonderer Bevorzugung des Gesichtes. Mächtig hervorragende, ja zuweilen überhängende Tumoren gehen von den Augenbrauen, Augenlidern, Wangen, Nase, Lippen und Kinn aus und verleihen durch ihre Gestalt und ihre rotbraune bis blaurote Farbe dem durch grosse Lymphome in der Ohr- und Kinngegend bereits entstellten Kopf ein eigentümlich entsetzliches Aussehen. Seltener sitzen kleinere Geschwülste an den Armen (Nékam), besonders den Ellenbogen, Handrücken und Fingern und an den Beinen (Kniee). Die Tumoren wachsen langsam, aber unablässig und zeigen wenig Neigung zu Zerfall (Kreibich, Pinkus).

Eine dritte Art von Hauterscheinungen ist unter dem Namen der **Lymphodermia perniciosa** (= Érythrodermie mycosique der Franzosen) bekannt. Sie beginnt als eine eigentümliche, meist mit universeller Rötung und Schwellung der Haut verbundene, stark juckende Affection, zu der sich nach kürzerer oder längerer Zeit die lymphatische Leukaemie hinzugesellt. Nach oft jahrelangem Bestande bilden sich Hauttumoren, besonders im Gesicht, von der bereits geschilderten Art, dem Gesicht ein leontiasisartiges Aussehen verleihend (Kaposi).

Nicht zur lymphatischen Leukaemie gehört die Mykosis fungoides, deren französischer Name Lymphadénie cutanée von Ranvier gerade von der Voraussetzung aus gegeben war, dass es sich hier um eine Art Pseudoleukaemie der Haut handle, eine Annahme, welche sich nicht aufrecht erhalten lässt.

Hautblutungen sind nicht häufig; sie ereignen sich hauptsächlich bei acuterem Fortschreiten des Processes, wie es nicht selten gegen das Lebensende hin eintritt. Ödeme entstehen an allen möglichen Körperstellen infolge des Druckes der Lymphome auf die Venen und Lymphstränge.

Ein eigentümliches Krankheitsbild kommt zu stande durch Lymphombildungen in einigen **Drüsen** des Gesichtes, sehr ähnlich denen, welche von Mikulicz zuerst unter dem Namen einer symmetrischen Geschwulstbildung der Thränen- und Speicheldrüsen beschrieben wurde, und welche im klinischen Aspect sich bis zu einem gewissen Grade dem Bilde, das wir beim Chlorom kennen gelernt haben, nähern (Tietze, Kümmel).

Die im Verlaufe der Leukaemie eintretenden Fälle dieser Art scheinen äusserst selten zu sein. Es bilden sich Geschwülste der Thränendrüsen, der Parotiden und Submaxillardrüsen aus, aber nicht allein, sondern stets neben frei im Bindegewebe, ausserhalb der Drüsen entstandenen Lymphomen.

Als seltenes Vorkommnis sind Combinationen von Sarkomen mit lymphatischer Leukaemie beschrieben worden. In einem Teil der Fälle handelte es sich um Spindelzellensarkome. Die häufig beschriebenen Verbindungen der Leukaemie mit Rundzellensarkomen halten den Einwendungen v. Baumgartens, der für die Pseudoleukaemie beweist, dass die bei dieser Affection aufgefundenen sarkomähnlichen Bildungen wohl einfacher gleichfalls als pseudoleukaemische Bildungen anzusehen seien, nicht stand. Es dürfte schwer zu beweisen sein, dass ein Rundzellentumor in einem Falle von lymphatischer Leukaemie ein Rundzellensarkom und nicht ein leukaemisches Depositum sei.

Albuminurie und Cylinder im Harn sind als Zeichen der **Nephritis** nicht häufig. Acute haemorrhagische Nephritis kommt zuweilen bei acuter Beendigung einer chronischen Leukaemie vor.

Die **Leber** ist häufig vergrössert; indessen machen nur sehr starke Vergrösserungen subjective Symptome (namentlich heftige Schmerzen bei complicierender Perihepatitis [Hall]).

Eine wichtige Rolle spielen die Erkrankungen des **Gefässsystems,** wenn sie auch nicht so sehr in den Vordergrund treten wie bei der acuten Leukaemie. Die fast constant vorhandene braune Degeneration des Herzens macht zwar keine hervorstechenden Erscheinungen, und die Herzthätigkeit selbst bietet keine Besonderheiten dar, mit Ausnahme der seltenen Fälle von Endocarditis, welche aber auch nicht selten erst post mortem gefunden werden. Um so häufiger sind die Affectionen der peripherischen Gefässe. Sie machen sich in ihren Folgen, den Blutungen in alle möglichen Organe, bemerkbar. Indessen gehören die Blutungen der chronischen lymphatischen Leukaemie nicht so unbedingt zum Krankheitsbilde wie bei der acuten lymphatischen Leukaemie. Besonders häufig sind sie in den Endstadien, zumal wenn die Affection einen rapideren Verlauf eingeschlagen hat und das Blut die Zeichen hochgradiger Lymphocytenvermehrung aufweist. Die Localisation der Blutungen unterscheidet sich nicht von der bei acuter Leukaemie. Ausser den gewöhnlichen, dort bereits erwähnten, sind noch einige besondere Fälle bekannt, z. B. Blutungen aus der Iris und dem Ciliarkörper in die vordere Kammer (Sorger), tödliche Blutungen in die Bauchhöhle nach Ruptur eines der inneren Organe (mehrmals ist so eine Zerreissung der Nebenniere constatiert worden: Fleischer und Pentzoldt).

Die Erkrankungen des **Nervensystems** sind bei der chronischen Leukaemie nicht häufig. Sie bestehen zu einem Teile in lymphatischen Neubildungen um und in peripherische Nerven; häufiger sind es aber Degenerationen der Nervenfasern, ohne oder nach vorangegangener Blutung.

Durch diese Läsionen werden Lähmungen einzelner Nerven und Nervengruppen hervorgebracht. Es kommen solche in Rückenmarks-

nerven vor (Cruralis, Ischiadicus), bevorzugt sind aber die oberen Partieen der Medulla oblongata und die Hirnnerven. So kommen Bulbärlähmungssymptome zustande mit Facialislähmung, Hautanaesthesieen im Gesicht, Geschmacksverlust, Schlingbeschwerden; dem Menière'schen Symptomencomplex gleichende Störungen; Schwerhörigkeit bis zur Taubheit, Sehstörungen und Blindheit.

Am **Ohr** sind die Veränderungen oft mit den Zeichen alter Otitiden verbunden, auf deren Basis sich die durch Leukaemie erzeugten Läsionen in Form von älteren oder frischeren Bindegewebs-Neubildungen oder als organisierte Reste von Blutungen aufbauen (Politzer, Gradenigo, Kümmel). Noch häufiger scheinen die Hörstörungen aber durch die leukaemischen Infiltrationen und Blutungen in ein völlig intactes Ohr (Schwabach) hervorgerufen zu werden. Zuweilen sind sie durch centrale Affectionen (Degeneration in der Medulla oblongata, Kast) oder durch Erkrankung des N. acusticus selbst bedingt.

Viel häufiger sind die **Augenerscheinungen,** allerdings auch nicht so constant wie bei der acuten Leukaemie. Wirkliche Lymphome sind äusserst selten. Am öftesten sind sie notiert an der Conjunctiva, dann auch gelegentlich in der Iris. Dagegen sind Blutungen sowohl aus der Conjunctiva, als auch aus Iris und Ciliarkörper, sowie im Augeninneren und in den hinteren Wänden des Augapfels häufig. Besonders charakteristisch ist die Retinitis leukaemica, die in weissen Flecken, Gefässeinscheidungen und Blutungen sich ophthalmoskopisch darstellt.

Wie beim Ohr vermag die Sinnesstörung des Auges entweder in den Veränderungen des Organes selbst, die wir bereits aufzählten, begründet zu sein, oder auf Läsion des N. opticus (lymphomatöse Einscheidung, Blutung oder Degeneration nach einer dieser Schädigungen) oder entfernterer nervöser Apparate (Sympathicuscompression, Chvostek) zu beruhen.

Im Verlaufe der Krankheit stellt sich Schwäche und Abmagerung ein, die aber nur in sehr lange dauernden Fällen hohe Grade erreicht, bei Beendigung des Leidens durch acute Schübe oder complicierende Vorkommnisse indessen oft nicht ausgesprochen ist. Der **Stoffwechsel** zeigt bei chronischem Verlauf keine grösseren Abweichungen von der Norm, als die vorhandene Anaemie bedingt; bei acuten Steigerungen nähert sich der Gewebszerfall und seine Producte dem Verhalten, welches wir bei der acuten Leukaemie kennen gelernt haben.

Als bisher vereinzeltes Vorkommnis ist von Askanazy im Urin eines Falles von lymphatischer Leukaemie das Auftreten des sogenannten Bence-Jones'schen Körpers constatiert worden, einer Albumose, die in naher Beziehung zu lymphadenoiden Veränderungen des Knochenmarks steht.

Dieser Körper fällt beim Erwärmen des Urins aus (Beginn der Fällung meistens bei ca. 50°, stärkste Fällung bei etwas über 60°) und löst sich beim weiteren Erhitzen wieder. Während der Abkühlung beginnt der Niederschlag wieder zu erscheinen. Ebenso löst sich beim Erhitzen der mit Säuren oder mit Ferrocyankali-Essigsäure erzeugte Niederschlag. Der Harn giebt die Biuretreaction. Sein Alkoholniederschlag löst sich leicht in Wasser. Zu Askanazys Fall gab sowohl der Urin die Reactionen dieses Körpers, als auch der wässerige Extract aus dem Knochenmark der Wirbel; die übrigen lymphatischen Tumoren ergaben keine derartigen Reactionen.

Dieselben Bedingungen gelten für das **Fieber,** welches als rein der Leukaemie angehörig nur in acuten Steigerungen des Processes angesehen werden muss, sonst aber wohl immer die Folge einer Complication ist.

Eines der häufigsten, frühesten und wichtigsten Symptome ist die **Dyspnoe,** deren Ausgangspunkt verschieden sein kann. Virchow führte als Ursache die Atmungsunfähigkeit des Blutes an. Häufiger, auch in beginnenden Fällen, dürfte der Grund in mechanischer Verlegung der Luft- und Blutzufuhr zu den Lungen liegen. Diese Verlegung wird erzeugt entweder durch Druck der Lymphome von aussen auf die grossen Blutgefässe, Trachea, Bronchien und Lunge selbst (Trousseau) und kann so schon ein frühes Symptom darstellen. Seltener liegt die Dyspnoe in der Entstehung lymphomatöser Tumoren in den Wänden der Luftwege selbst (im Munde, der Nase, dem Larynx, der Trachea, den Bronchien; Virchow) und zwang dann mehrmals zur Tracheotomie wegen Erstickungsgefahr. Diese letztere Form tritt stets nur einige Tage vor dem Tode ein, und die Operation vermochte das Leben immer nur um kurze Zeit zu verlängern (Epstein, Mager).

Im **Verlaufe** der chronischen Leukaemie unterscheidet man seit langer Zeit (Ehrlich-Dorpat) das Stadium der Vorboten und der Entwicklung und das Stadium der ausgebildeten leukaemischen Kachexie, eine sehr brauchbare Einteilung, die aber natürlich bei dem gleichmässig fortschreitenden Ablauf der Krankheit keine scharfbegrenzten Zeitabschnitte bieten will. Zuweilen ist die Entwicklungszeit sehr lang; nicht selten besteht die Wahrscheinlichkeit, dass jahrelang vorhandene, oft langsam wachsende Lymphdrüsentumoren bereits den Beginn dieses Leidens andeuteten, dessen Erkennung erst in einem viel späteren Stadium gelang. In der Regel schreitet die Ausbreitung der Lymphome langsam fort und leitet ganz unmerklich in das kachektische Stadium über, das — entweder durch mechanische Bedingungen (Erstickung) oder durch den Kräfteverfall — mit dem Tode endet. Gar nicht so selten wird aber der Übergang von anscheinend unschuldiger Lymphdrüsenvergrösserung zu einer allgemeinen leukaemischen Lymphomatose durch ein gewissermassen explosionsartiges (Trousseau) Ausschütten lym-

phatischer Tumoren über den ganzen Körper gebildet, worauf dann noch ein normal langer chronischer Verlauf folgt (Birch-Hirschfeld).

Im weiteren Verlauf, der, so viel wir wissen, in allen gut und bis zum Schlusse beobachteten Fällen mit dem Tode endet, sind zwei Arten zu unterscheiden:

a) Der **Tod** tritt am Ende eines langsamen Verlaufes als natürliche Folge der Kachexie oder durch anatomische Lebensbehinderung ein. Indessen verlaufen nicht alle Fälle ununterbrochen bis zum Tode. Sehr erhebliche Remissionen in den allgemeinen klinischen Erscheinungen sind nicht selten, seltener Besserungen des Blutbefundes. Auch anscheinende, zuweilen vielmonatelange Intermissionen sind beschrieben, wo vollkommenes Wohlbefinden wieder eintrat und die Schwellung der lymphatischen Organe zurückging; am Blutbefund freilich konnten, wenigstens in den nach allen Anforderungen moderner Technik untersuchten Fällen, stets deutlich die Zeichen erheblicher Lymphocytenvermehrung nachgewiesen werden. Einige angeblich in Heilung ausgegangene Fälle sind nicht genügend im weiteren Verlaufe bekannt.

Ein frühzeitiger Tod tritt nicht gar so selten durch intercurrente Krankheiten ein, deren Entstehung zum Teil durch den zugrundeliegenden Process befördert wird. Von fernerstehenden Affectionen sind hier tödlich verlaufende Pneumonieen und — übrigens als relativ seltenere Complication — Tuberculose zu nennen.

Ebenfalls als frühzeitig ist der Tod in den Fällen zu bezeichnen, wo der Druck der Drüsen oder sonstigen lymphatischen Tumoren lebenswichtige Organe in der Function behindert. Besonders häufig ist das der Fall durch den Druck grosser Mediastinaltumoren oder solcher im Bereiche von Kopf und Hals. So tritt Atembehinderung ein durch Compression der Trachea, Verlegung von Mund und Nase; Stauung im Kreislaufe des Kopfes und der oberen Körperhälfte durch Compression der grossen Gefässe im Brustraume; Behinderung der Nahrungsaufnahme durch Verlegung des Ösophagus.

b) Der Tod erfolgt nach einem acuten Aufflackern des Processes. Der langsame Process der chronischen Leukaemie geht dann (wie auch in den Pseudoleukaemiefällen) kurz vor dem Tode in ein acutes, oft fieberhaftes Stadium über, das in wenigen Wochen oder gar Tagen das Lebensende herbeiführt und vollkommen denselben Symptomencomplex darbietet, welchen wir bei der acuten Leukaemie kennen gelernt haben.

b) Pathologische Anatomie.

1. Obductionsbefund.

Die pathologische Anatomie der chronischen lymphatischen Leukaemie bietet ausserordentlich einfache, gewissermassen schematische Verhältnisse. Das Bild wird beherrscht durch Neubildungen lymphatischen Gewebes, zu denen erst secundär durch Druck und Ernährungsbehinderung leichtere Organveränderungen degenerativer Natur hinzukommen. Die stärksten Veränderungen zeigen in der Regel die Lymphdrüsen, und zwar vor allem die Drüsen des Rumpfes (Hals und Achsel, Brust- und Bauchhöhle). Sodann folgt die Milz und das Knochenmark, dann erst die Anhäufungen adenoiden Gewebes anderer Organe, vor allem der Leber. Auffallend gering ist meistens die Beteiligung der lymphatischen Apparate des Magendarmtractus und der Mundhöhle, die so selten ist, dass Affectionen mit besonderer Ausbildung dieser Localisation als Ausnahmen hervorgehoben und als gastrointestinale Form der Leukaemie aufgestellt worden sind (Béhier).

Indessen scheinen leichtere Ansammlungen lymphadenoiden Gewebes viel verbreiteter zu sein, als es nach dem blossen Anblicke bei der Obduction scheinen könnte, denn in anscheinend normalen Organen werden häufig allenthalben noch Lymphocytenhaufen von manchmal nicht unbeträchtlicher Grösse durch das Mikroskop entdeckt.

Die Localisation und Verteilung der **Lymphdrüsen** unterliegt keinen bisher erkennbaren Gesetzen, wenn es auch wahrscheinlich ist, dass der Eingangspforte der ursächlichen Schädlichkeit oder dem Orte ihrer grössten Anhäufung die stärkste Lymphombildung entspricht. Am häufigsten sind die Drüsen im Bereiche von Hals und Kopf geschwollen. Schon bei typischer Leukaemie mit hochgradig lymphatischem Blutbefunde ist das der Fall, noch viel regelmässiger aber bei den Pseudoleukaemiefällen, die sich fast stets durch die mächtigen Drüsenpackete zwischen Ohr und Brustkorb auszeichnen.

In den Fällen mit hochgradiger Vermehrung der Lymphocyten im Blute sind die Drüsen meistens weich, oft fast fluctuierend weich, von hellgelblichgrauem Äusseren, untereinander nur durch lockeres Bindegewebe verbunden und stumpf mit Leichtigkeit ablösbar. Die Form ist oval oder ellipsoidisch, meistens plattgedrückt, zuweilen nur von einer Seite, je nachdem die Lageverhältnisse und der Druck der Umgebung auf das formbare Material eingewirkt haben. Das Innere besteht aus einer — wenn keine secundären Veränderungen, namentlich Blutungen, vorhanden sind — weichen Masse von rötlichgrauer, zuweilen mit weissgelben Tönen aufgehellter Farbe. Die Schnittfläche spiegelt matt, über-

quillt die Ränder und flacht sich in der Mitte ab, ergiebt einen leicht abstreifbaren, zuweilen in Tropfen abfliessenden, grauen, getrübten Saft. Vom Stroma ist in den ganz rein weichen Formen nichts zu sehen. Accessorische Beimengungen bestehen wie bei der acuten Form, aber viel seltener, in Blutungen: roten Flecken und Streifen bei frischer Haemorrhagie, braunroten bis schwarzbraunen Stellen bei älteren Herden.

Seltener sind die Drüsen derb bis hart; diese Art der Drüsenanschwellung ist häufiger bei der Pseudoleukaemie, wo wir sie genauer beschreiben werden.

Die **Milz** ist fast regelmässig vergrössert. Eine einfache Beziehung zwischen Stärke des Blutbefundes und Schwellung der Milz besteht anscheinend nicht. Im allgemeinen gilt die Regel, dass Leukaemie mit hochgradiger Blutveränderung häufig mit mässigem Milztumor einhergeht und gerade die mächtigsten Milztumoren sich bei den Pseudoleukaemiefällen finden.

Wie bei den Lymphdrüsen ist auch bei der Milz eine weiche und eine harte Form des Tumors zu unterscheiden. Bei beiden Formen finden sich häufig perisplenitische Veränderungen, durch welche die Milzkapsel mattweiss, zuweilen ungleichmässig sehnig verdickt erscheint.

Auf dem Durchschnitte ist die weiche Form gelbrot bis braunrot, leicht zu Brei verreibbar, lässt oft eine Follikelzeichnung deutlich erkennen, wobei die den Follikeln entsprechenden lymphatischen Bildungen als gegen die Norm vergrösserte grauliche oder rötlichgelbe Punkte sichtbar werden; noch häufiger ist aber eine scharfe Abgrenzung der Follikelgebiete von ihrer Umgebung nicht möglich, das Milzgewebe wird vielmehr von verwaschenen Punkten und Streifen durchsetzt, deren diffuses Übergehen in die Umgebung bei der mikroskopischen Untersuchung noch deutlicher hervortritt. Nicht selten finden sich Blutungen um ein centrales weissliches Centrum herum. Häufig sind grössere, hellere, festere Knoten mit dunkelrotem Hof, welche zum grössten Teile aus besonders dichten Lymphocytenhaufen bestehen.

Bis zur harten Form der Milzschwellung kommen alle Übergänge vor. In extremen Fällen ist die Milz unter dem Messer knirschend hart, auf der Schnittfläche nicht vom Finger eindrückbar und nicht zerreibbar. Ihr Parenchym ist entweder gleichmässig braunrot, speckig glänzend auf der starren, knorpelartigen Schnittfläche, ohne Follikelzeichnung, nur von den Durchschnitten der Gefässe mit verdickten Wänden unterbrochen; oder die braunrote Durchschnittsfläche ist durchsetzt von gelblichen oder weisslichen Punkten und Strichen, welche vergrösserte Follikel oder circumvasculäre Rundzellenmäntel darstellen.

Von diesen gewissermassen primären Veränderungen der Milz weicht das Aussehen des Organes in den Fällen ab, wo durch secundäre Ein-

wirkungen ein rascher Abfall des Milztumors eingetreten ist. Solche Fälle sind mehrfach als Folge von secundären Infectionen, nach profusen Diarrhöen sub finem vitae und — ob mit Recht, mag dahingestellt bleiben — als Ergebnis der Therapie beschrieben worden. Die Milz wird — zweifellos durch einfache Ausschwemmung der Lymphocyten — rasch kleiner und bietet wieder ganz normales Aussehen und Consistenz dar.

Erweichungsherde gehören zu den grössten Seltenheiten und sind wohl stets auf kurz vor dem Tode eingetretene infectiöse Ablagerungen zu beziehen. Sie bestehen aus Abscessen, die aus den gewöhnlichen polynucleären Eiterkörperchen gebildet werden.

Ausser den bereits erwähnten kleinen Blutungen kommen grössere Infarcte vor, zuweilen so grosse, dass sie schon bei Lebzeiten zur Wahrnehmung gelangten (Litten).

Die pathologische Veränderung des **Knochenmarks** ist als ein noch häufigerer Befund bei der lymphatischen Leukaemie anzusehen als die Veränderung der Milz. Eine grosse Anzahl (namentlich neuerer) Autoren legen sogar ein solches Gewicht auf die lymphatische Umwandlung des Marks der langen Röhrenknochen, dass sie in schwierigen Fällen die Diagnose von ihrem Vorhandensein abhängen lassen, und dass sie, Neumanns Auffassungen folgend, den Ausgangspunkt jeder Leukaemie, sowohl der von Ehrlich als myelogen, als der von ihm als lymphatisch bezeichneten Form, in das Knochenmark verlegen. So einfach die Erklärung der Pathogenese der Leukaemie durch diese Annahme sich gestalten würde, dürfte die Wahrheit dieser Behauptung, wie wir bei der Besprechung der Histiogenese noch des Genaueren sehen werden, kaum zu erweisen sein und ist durch die bisher verwendeten Gründe auch nicht bewiesen. Die hauptsächlichste, bereits von Neumann mit besonderem Nachdruck hervorgehobene Thatsache des Vorkommens ausschliesslicher Knochenmarksaffection bei Leukaemie trifft, wie auch Walz betont, vor allem für die acute Leukaemie zu. Weder die Neumann'schen Fälle, welche eine Ausnahme zu machen scheinen (der Fall von Brodowski und — vielleicht — der Fall von Waldeyer), noch alle neueren Fälle (z. B. der Fall von Pappenheim) sind anamnestisch genügend bekannt, um eine Aussage über die Dauer der Leukaemie bis zum Beginne der Beobachtung zu machen. Wir haben ja ausserdem bei der chronischen Leukaemie das Verschwinden schon vorhandener Milz- und Drüsengeschwülste gesehen, also die Rückbildung vorher lymphatisch erkrankter Organe — wie leicht könnte derselbe Mechanismus der rapiden Abfuhr neugebildeter Zellen so wirken, dass von vornherein jede gröbere Anschwellung der erkrankten Gebilde verhindert würde (cf. S. 26). Dass in diesen Fällen aber gerade nur das Knochenmark stark von der

Norm abweichend gefunden wird, darf nicht so sehr auffallen. Wir nehmen ja an, dass alle blutkörperchenbildenden Organe bei der lymphatischen Leukaemie sich in Lymphocytenbildner umgewandelt haben. Diese Umwandlung ist in den übrigen lymphatischen Apparaten nur als gleichartige Mehrbildung, als einfache Hyperplasie ausgedrückt (in den Lymphdrüsen noch deutlicher als in der Milz), als eine innere Metamorphose, welche durch Verwischung des Unterschiedes zwischen Keimcentren und ruhender Randzone in den Lymphdrüsen erkenntlich wird (S. 26, 64). Im Knochenmark dagegen stellt die lymphadenoide Hyperplasie die Ausbildung eines für gewöhnlich ganz im Hintergrunde stehenden normalen Gewebsanteils dar, gewissermassen die Bildung eines andersartigen Gewebes, und dadurch ist sie im Knochenmark in jedem Falle zu erkennen. Der zweite Beweisgrund für die Wichtigkeit des Knochenmarks, seine stete Ergriffenheit bei der lymphatischen Leukaemie, ist immer noch nicht völlig einwandsfrei bewiesen, da einzelne Fälle (besonders der von Fleischer und Pentzoldt) bekannt sind, in welchen von einer Erkrankung dieses Organs nichts gesehen wurde, und die positiven Funde zwar zahlreich aber noch nicht überwältigend an Zahl sind. Allerdings genügen die Angaben über das Mark in diesen negativen Fällen nicht den Anforderungen unserer modernen Untersuchungstechnik und es hätten bei genaueren Angaben wohl gewisse Abweichungen von der Norm aus der Beschreibung sich ergeben können.

Das Knochenmark bei der lymphatischen Leukaemie bietet den Anblick dar, welchen Neumann unter dem Namen der lymphadenoiden Umwandlung in so vollendeter Weise beschreibt, dass er nicht besser als mit seinen eigenen Worten dargestellt werden kann:

„Die Farbe schwankt hier zwischen rot und grau in den verschiedensten Übergängen und Combinationen; die Consistenz ist teils gallertig weich, teils ziemlich derb, ähnlich einer succulenten Lymphdrüse, der Zusammenhang der Gewebsteile ist stets ein viel festerer als in den Fällen der ersteren Art (scil. der „pyoiden“ Umwandlung bei der myelogenen Leukaemie), so dass es mir in meinem Falle leichter, als dies bei den gewöhnlichen normalen und pathologischen Zuständen des Marks möglich ist, gelang, durch Härtung in Chromsäure und Alkohol den Markcylinder der Röhrenknochen in einen schnittfähigen Zustand für die mikroskopische Untersuchung zu bringen. So hat es hier denn auch keine Schwierigkeit, sich davon zu überzeugen, dass man es mit einem Gewebe zu thun hat, dessen Structur mit dem adenoiden oder reticulären Gewebe der Lymphdrüsen grosse Ähnlichkeit hat: lymphoide Zellen, meistens in den bisherigen Beobachtungen der kleineren Formation angehörig, liegen dicht gedrängt in den Maschen eines ziemlich dichten unregelmässigen Reticulum, in dessen membranös abgeplatteten Knoten-

punkten zahlreiche ovale, mit Nucleolus versehene helle Kerne (von den eingelagerten Lymphkörperchen ausserdem durch die bedeutendere Grösse und den mangelnden Glanz unterschieden) sich befinden. Der Gefässapparat, so weit derselbe sich ohne Injection zur Anschauung bringen lässt, zeigt Capillaren von geringerem Durchmesser als in dem gewöhnlichen roten Knochenmark, die Wandungen derselben mit denselben grossen ovalen, hellen Kernen besetzt, wie sie im Reticulum sich finden und mit den Fäden desselben in Verbindung stehend, indem diese sich teils an die Kernstellen der Gefässe inserieren, teils in feine kernlose, fadenförmige Fortsätze der Gefässwand übergehen."

Im allgemeinen herrschen im Marke der langen Röhrenknochen die roten bis dunkelroten Töne und eine gallertige, leicht transparente Beschaffenheit vor, welche meistens mit dem Namen himbeergeléeartig treffend bezeichnet werden kann.

Das Mark der kurzen und der platten Knochen ist für das blosse Ansehen häufig nicht verändert, zuweilen mehr zum Ziegelrot oder Braun hinneigend.

Die Markräume sind meistens, wenn auch oft nur andeutungsweise, erweitert, die Corticalis der Knochen an einigen Stellen von erweiterten Canälen durchsetzt, durch die scheinbar das Mark hervorquillt und knopfförmige Anhäufungen zwischen Periost und Knochen erzeugt. Ob der Zustand der Osteosklerose, welcher als Seltenheit bei der myeloiden Leukaemie (Heuck) und bei einigen lymphatischen Hyperplasieen des Knochenmarks (multiple Myelome [Kahler, Hammer, Baumgarten], Lymphosarcomatosis [Türck]) beschrieben worden ist, auch hier bei der lymphatischen Leukaemie vorkommt, ist nicht bekannt.

Ausser in diesen drei vornehmlich als Lymphocytenbildner bekannten Organen, Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark, kommen Lymphocytenanhäufungen, meist in Analogie mit den malignen Tumoren als metastatisch bezeichnet, in fast allen Organen vor. Diese sogenannten Metastasen sind freilich nicht aus der Ansiedlung verschleppter Geschwulstteile hervorgegangen wie die Metastasen der malignen Tumoren; diese Benennung ist vielmehr, wie sich aus Ehrlichs Aussprüchen ergiebt, gewissermassen nur wegen ihrer Bequemlichkeit und leichten Verständlichkeit gebraucht.

Solche versprengte Lymphome sind fast regelmässig vorhanden in der **Leber** als kleinste bis haselnussgrosse, meistens gelblichweisse Knoten und Streifen an der Oberfläche und im Inneren des Organes. Die mikroskopische Untersuchung ergiebt, wie wir noch sehen werden, ihren Anschluss an den Portalgefässbaum. Neben den lymphatischen Einlagerungen finden sich nur geringe degenerative Erscheinungen in der Leber, Verfettungen der Randpartieen und leichte Pigmentablagerungen.

Das ganze Organ ist häufig vergrössert, eine Vergrösserung, die sich meistens in mässigen Grenzen hält und nur selten höhere Grade erreicht.

Ähnlich liegen die Verhältnisse in den **Nieren.** Hier sieht man dieselben weisslichen Knötchen und Streifen, welche von den in das circumvasculäre Bindegewebe eingelagerten Lymphocyten gebildet sind und zwischen den Canälen des Nierenparenchyms hinaufziehen. Das Parenchym ist meistens unverändert, ohne Zeichen der Degeneration. Entzündung der Nieren ist, wie im klinischen Teile bemerkt, selten, doch kommt zuweilen acute haemorrhagische Nephritis vor. Nur selten sind bei der chronischen Leukaemie Harnsäureinfarkte bemerkt worden.

Geringe Veränderungen weisen meist die **Schleimhäute** auf; am häufigsten ist noch eine lymphoide Tonsillarvergrösserung, erheblich seltener Schwellung der Nasen- und Rachenschleimhaut. Die leukaemischen Ansammlungen im Kehlkopfe und in der Trachea stellen sich entweder als Knötchen in der Schleimhaut, zuweilen mit nachfolgender, wohl traumatisch-infectiös bedingter Ulceration dar oder als diffuse, zuweilen bis zum Verschluss der Luftwege führende, flachhöckerige Infiltration der Taschenbänder und der tieferen Partieen des Larynx und der Trachea, anscheinend seltener der Epiglottis und der Stimmbandregion. Auffallend häufig wird der leukaemische Process im Kehlkopf durch Ulceration in der Stimmbandregion compliciert, wodurch bis zum Pharynx durchbrechende Löcher mit ausgedehnten Nekrosen der Knorpel zu stande kommen (Mager). Blutungen sind mehrfach, Glottisödem nie beobachtet worden.

Der übrige **Respirationsapparat** ist wenig geneigt zu leukaemischen Erkrankungen. Ebenso zeigt der ganze **Magendarmtractus** nur in den zum Lebensende hin acuter verlaufenden Fällen einige Veränderungen (Schwellung der Follikel, Nekrosen und Ulcera).

Die leukaemischen Tumoren der **Haut** bilden leidlich scharf umgrenzte Knoten mit graurötlichem bis markweissem, gleichmässigen Durchschnitt, welcher an Glanz und Farbe demjenigen der Lymphdrüsen ausserordentlich gleicht. Die übrigen leukaemischen Hautveränderungen bieten nach dem Tode für das blosse Auge nichts irgendwie Bemerkenswertes dar.

Am **Nervensystem** werden Lymphome besonders im peripherischen Nervenverlauf beobachtet. Sie kommen am häufigsten im Bereich der Gehirnnerven vor. So sind Lymphome um den Opticus mit Protrusion des Bulbus beschrieben (Birk), Umwucherungen der Trigeminusäste, des Facialis und des Acusticus. An denselben Stellen kommen Degenerationen der Nervenfasern vor, teils als Folge des Druckes der Lymphome, teils aus bisher nicht genauer erkannten Gründen.

Lymphome im Gehirn und Rückenmark sind so gut wie nie beobachtet; dagegen sind Erweichungsherde und Degenerationen einzelner Teile, zuweilen durch Druck und Ernährungsbehinderung seitens benach-

barter (meningealer) Lymphome, zuweilen ohne bekannte Ursache, bekannt und betreffen wiederum nicht selten die Bulbärregion.

Häufiger sind Lymphome in den Hirn- und Rückenmarkshäuten.

Das Gehörorgan ist nach Schwabachs Feststellungen oft der Sitz von lymphatischen Ansammlungen oder Blutungen im Mittelohr und inneren Ohr.

2. Histologischer Befund.

Die Einheitlichkeit der anatomischen Veränderungen tritt in verstärktem Masse bei der Betrachtung der Histologie hervor. Der mikroskopische Aufbau besteht in seinen Grundzügen in einer anfangs circumvasculären, später geschwulstartigen Ansammlung von Lymphocyten (Hyperplasie); dazu kommt unter Umständen eine Vermehrung des bindegewebigen Stromas (Sklerose), welche der Lymphocytenvermehrung entgegenwirkt und stellenweise bis zur Verödung des lymphatischen Parenchyms führen kann.

In den **Lymphdrüsen** sieht man kleinere und grössere Complexe gleichmässig runder Zellen, welche den Marksträngen und Rindenknötchen entsprechen, vielfach aber erheblich grösser sind als diese. Im inneren Bau gleichen diese Stränge und Knötchen oft völlig den normalen: in ihnen lassen sich die Keimcentren von der peripherischen Schicht ruhender Lymphocyten unterscheiden (Bizzozero). Vielleicht noch häufiger sind aber die Unterschiede zwischen grosszelligem Keimcentrum und kleinzelliger Randpartie verwischt und alles in eine Masse gleichmässiger kleiner einkerniger Zellen umgewandelt wie in einer ruhenden Drüse (Pinkus).

Die Zellen bestehen aus einem runden, stark mit Haematoxylin und mit basischen Anilinfarben sich tingierenden Kern, der eine Anzahl grosser dunkler Chromatinkörner enthält, welche durch feine Chromatinfäden mit einander in Verbindung stehen. Die grossen Körner sind vornehmlich auf den Randpartieen angeordnet, einige liegen auch im Centrum. Die Zwischensubstanz zwischen diesem Chromatinfaden- und Knotennetz bleibt fast ungefärbt. Die Kerne liegen meistens ein wenig excentrisch in dem geringen Protoplasma, welches den Zellleib darstellt. Dieser färbt sich im alkoholgehärteten Schnitt nur sehr wenig mit sauren, fast gar nicht mit basischen Farben an und löst sich meistens in unregelmässig fetzige Ausstrahlungen am Rande sternförmig auf. Er scheint aus einem dichten fädigen Filzwerk zu bestehen. Irgend eine Art von Granulation ist in ihm nicht darstellbar.

Über den Grad der Vermehrung dieser Lymphocyten lauten die Angaben verschieden. Während nicht selten eine Vermehrung der Mitosen hervorgehoben wird (Bizzozero), scheinen sie häufig vollkommen zu fehlen,

vielleicht als Zeichen der zur Zeit des Todes erloschenen Proliferation (Pinkus). Es scheint fast, als ob die Angaben über vermehrte Lymphocytenneubildung häufiger die histologischen Befunde intra vitam exstirpierter Drüsen darstellten und sich nur selten auf die Organe Verstorbener bezögen. Zu der Annahme, dass da, wo keine Mitosen gefunden werden, die Vermehrung der Zellen auf amitotischem Wege statthabe, fehlt uns nach dem jetzigen Stande der Zellteilungslehre jeder Grund.

Zwischen den Lymphocyten finden sich — abgesehen vom Gewebe des Reticulum und den Gefässen — kaum andere Bildungen. Polynucleäre Leukocyten sind nicht häufiger als in irgend welchem andern nicht entzündlichen Gewebe, Mastzellen selten, eosinophile Zellen zuweilen auffällig vermehrt, namentlich in Fällen von Pseudoleukaemie.

Die bindegewebige Zwischensubstanz besteht bei den weichen Lymphomen in einem spärlichen, die Lymphgefässe, Lymphsinus, Blutgefässe und Nerven führenden, nicht pathologisch afficierten Gewebe, von dem das zarte Maschenwerk ausgeht, in welches die Lymphocyten eingelagert sind. Lymphgefässe und namentlich die grossen Randsinus sind erfüllt von Lymphocyten, einzelnen polynucleären Leukocyten und den als Phagocyten angesprochenen, anscheinend zur Aufnahme und Vernichtung von weissen und roten Blutkörperchen dienenden grossen Protoplasmacomplexen.

Der Bau der **Milz** gleicht weit mehr als in der Norm dem histologischen Bilde einer Lymphdrüse; die lymphatischen Bestandteile gewinnen das Übergewicht; das ganze Organ, das schon von vornherein grosse Anklänge an den Bau der Lymphdrüsen bietet, ist in ein Conglomerat lymphadenoider Massen verwandelt. Es besteht aus grösseren und kleineren Lymphocytenhaufen, zwischen denen, kaum gegen die Norm vermehrt und infolgedessen im Vergleich zur hyperplastischen lymphoiden Pulpa in den Hintergrund tretend, das Gerüst und die Gefässe und Sinus der Milz liegen.

Je nach der Form des Milztumors (weich oder hart) fehlt eine Verstärkung in dem Bindegewebe des Trabekularsystems oder ist sie vorhanden. Doch kommt es auch bei der harten Form nie zu einem besonders hochgradigen Anteil des fibrösen Stützgewebes; immer überwiegt das aus Lymphocyten zusammengesetzte Parenchym. Die Blutfüllung ist im allgemeinen stark, und es finden sich auch in reichlicher Menge die grossen blutkörperchenhaltigen Zellen in den Gefässen, welche bereits bei den Lymphdrüsen als phagocytäre Zerstörungswerkstätten genannt wurden.

Von den Componenten des **Knochenmarks** treten alle zurück bis auf die in der Norm am wenigsten auffallende, das lymphadenoide Gewebe. Dieser unter normalen Bedingungen nur in sehr geringer Menge vorhandene Bestandteil ist hier ausserordentlich vermehrt, die Lympho-

cyten haben alle anderen Zellarten verdrängt. Das Parenchym des Knochenmarks ist fast ausschliesslich aus gewöhnlichen roten Blutkörperchen und aus Lymphocyten zusammengesetzt (cf. S. 61). Die kernhaltige Form der roten Blutkörperchen, welche sonst im roten Mark besonders häufig sind, fehlt hier in ausgesprochenen Fällen fast ganz, die Vorstufen der neutrophilen Blutzellen sind nur in verringerter Zahl zu finden, und ebenso selten sind die Riesenzellen des Knochenmarks. Die Lymphocyten, welche den Markraum erfüllen, sind von ganz derselben Art, wie wir sie in den Lymphdrüsen kennen gelernt haben, mit rundem, gekörntem Kern und geringem Protoplasmaleib. Sie bilden eine compacte, gleichförmige Masse, welche durch alle Öffnungen des Knochens nach aussen dringen, gewissermassen über den engen Raum des Markcanals überquellen. So bilden sich unter dem Periost grössere lymphatische Knoten und werden die Communicationswege vom Markcanal zum subperiostalen Raum erweitert.

Das histologische Bild der **Lymphome in anderen Organen** gleicht in höchstem Grade dem (namentlich von den Lymphdrüsen) bereits geschilderten Bau: in den follikulären Organen (Schleimhäute des Mundes und des Gastrointestinaltractus) vielfach Verwischung der Follikelgrenzen und Mangel der Keimcentren und dadurch bedingtes ganz gleichmässiges Gefüge der zuweilen ausserordentlich vergrösserten und vielfach durch Hyperplasie in der Norm unbemerkt bleibender kleinster Spuren reticulären Gewebes auch vermehrten Bildungen, in denen die Rundzellen zwischen die Maschen des zarten Reticulum eingelagert sind. Von ganz besonderer Einfachheit sind aber die Rundzellhaufen, welche an ganz atypischen Orten liegen.

Solche Lymphocytenhaufen liegen in fast allen Fällen in der **Leber,** etwas weniger häufig in den **Nieren.** Es handelt sich in diesen Organen um einfache, in das bekannte Reticulum mit seinen grosskernigen Zellen eingelagerte Lymphocytenhaufen. Sie liegen in der Leber im Bindegewebe, das mit den Pfortaderästen die Acini umkreist, und bieten die erheblichsten Grössenunterschiede dar, vom einfachen mehrzelligen Infiltrat an bis zu haselnussgrossen Knoten, wahren Lymphomen, an deren Rand nach allen Seiten hin, auch zwischen die Leberzellbälkchen, in die Acini hinein, diffus Ausläufer strahlen.

Im **Kehlkopf** und der **Trachea** liegen die Lymphocyteninfiltrate in der Mucosa und Submucosa, mit Vorliebe um die Schleimdrüsen herum, anfangs isoliert um die secernierenden Partieen, später auch am Ausführungsgang. Diese circumglandulären Lymphocytenherde confluieren dann zu grösseren Infiltraten.

Die leukaemischen Tumoren der **Haut** liegen in der Cutis und im oberen Teile des subcutanen Gewebes. Man sieht in der Haut nicht

allein an der Stelle der Tumoren ein lymphatisches Gewebe, sondern um sie herum liegen, getrennt von ihnen, kleinere, mikroskopische Anhäufungen von Lymphocyten, und auch in der gesunden Haut beliebiger Körperstellen wird derselbe Befund erhoben, als Zeichen einer ausgedehnten Durchsetzung mit leukaemischen Depositen. Diese Erkrankung anscheinend noch gesunder Stellen, welche wir von den übrigen Organen (besonders der Leber her) bereits kennen, lässt sich mit ganz besonderer Klarheit an der Haut nachweisen. Die Untersuchung dieses Organes ist aus dem Grunde so wichtig, weil es das einzige Organ ist, wo eine anatomische Untersuchung bereits während des Lebens, also während der verschiedenen Stadien der Krankheitsentwicklung, mit Leichtigkeit vorgenommen werden kann.

Die leukaemische Neubildung in der Haut beginnt als circumvasculäre Lymphocytenanhäufung. Als Ausgangspunkt scheint die Höhe der Schweissdrüsenknäuel bevorzugt zu sein; von dieser Gegend aus breitet sich der Lymphocytentumor nach der Epidermis und nach dem subcutanen Gewebe hin aus. Von der Epidermis bleibt die Lymphocyteninfiltration meist durch eine schmale Lage freier Cutis getrennt und rückt nur selten, namentlich um die Drüsengänge herum, bis zur Epidermis empor. Nach der Tiefe hin durchsetzen die Zellmassen erst in Streifen, später in diffuser Ausbreitung das Fettgewebe und die Musculatur, zwischen deren Bündeln sie allmählich enden. Alle vorhandenen Gebilde werden von den Rundzellen umschlossen, aber nicht zerstört. Die Lymphgefässe liegen zum Teile dicht gefüllt mit Lymphocyten, ein Zeichen, dass auch von diesen Lymphomen aus specifische Zellen in den Kreislauf gelangen. In einzelnen Fällen scheint sogar, wenn man nach dem Umstande urteilen darf, dass dem allgemein lymphatischen Leiden die Hauterscheinungen vorausgingen, der Ausgangspunkt der Leukaemie in der Haut zu liegen. Diese Beobachtung hat zur Aufstellung einer cutanen Form der Leukaemie geführt, welche aber nicht identisch ist mit dem Begriff der (grösstenteils der Mycosis fungoides angehörigen) Lymphadénie cutanée Ranvier-Cornils. Die Frage nach dem Ausgangspunkt der Leukaemie hat für uns hier bei der Haut ebensowenig Wichtigkeit, wie wir ihr für das Knochenmark oder die Lymphdrüsen beilegen. Da wir die lymphatische Leukaemie nach dem, was der einfache anatomische Befund lehrt, als die Folge einer Wachstumsdisposition des ganzen lymphatischen Gewebes ansehen, wo es auch immer im Körper sitzt, ob in den vorgebildeten lymphatischen Organen oder im interstitiellen Bindegewebe, und nicht als die Erkrankung irgend eines einzelnen lymphatischen Organes mit nachfolgender Metastasenbildung in der Art eines malignen Tumors, so ist es für uns völlig gleichgiltig, ob das eine oder das andere Organ zuerst in klinisch nachweisbarem Grade erkrankt ist.

Wir wissen, dass lymphatische Neubildungen weit durch den Körper hindurch verbreitet sind, ohne klinische Erscheinungen zu machen; und wir wissen, dass die Grösse der Neubildung nicht stets ihrem Alter entspricht, denn wir kennen ausserordentliche Schwankungen, ja sogar Rückbildungen einzelner Organe, welche vorher starke Grössenzunahme gezeigt hatten.

Dem Bau dieser Hautlymphome ist in einer Anzahl von Fällen die histologische Structur der Lymphodermia perniciosa (Kaposi), jener mit der französischen Érythrodermie mycosique identischen Affection, völlig gleich. In einer anderen Reihe von Fällen wird aber bei dieser Krankheit der histologische Bau nicht als lymphadenoid, sondern als eine Art von Granulationsgewebe beschrieben, welche aus Spindel-, Rund-, Plasma-, Mastzellen besteht. Ob die Auffassung der bei diesem Leiden vorkommenden Geschwülste als Tumoren der Mycosis fungoides berechtigt ist, müssen fernere Untersuchungen lehren.

Die pathologische Anatomie der übrigen, zumeist urticariellen, Hauterscheinungen bei lymphatischer Leukaemie entspricht im Beginn dem Bau, welchen diese Efflorescenzen auch sonst aufweisen. Es handelt sich um circumscripte Exsudationen. Sie erlangen einen besonders hohen Grad im Epithel, welches sie durch intercelluläre Exsudation in fächerige Blasen umwandeln. Die Reaction der Cutis ist meist gering und drückt sich in einer leichten circumvasculären Rundzelleninfiltration aus. Dazu kommt eine zuweilen sehr hochgradige Durchwanderung von gewöhnlichen und von eosinophilen Eiterzellen, die aus cutanen Gefässen auswandern und, dem Epithel zustrebend, in die Blasen hineinziehen. In späteren Stadien entwickeln sich zuweilen an Stelle der zerkratzten und vernarbten Quaddeln kleine Granulationstumoren mit Rund- und Spindelzellen, hier und da auch vereinzelten Langhans'schen Riesenzellen.

Die Veränderungen des Nervensystems und der Sinnesorgane stellen sich mikroskopisch als eine Mischung von Lymphocyteninfiltration, von Blutungen und diesen folgender Organisation mit Bindegewebsbildung und von degenerativen Processen, namentlich Verfettung, dar. Die lymphatische Infiltration kommt, wie in allen übrigen Organen, auch hier in kleinen Herden überall diffus vor; wahrnehmbarere Lymphome sind aber selten und auf die Hüllen des Nervensystems, eventuell noch auf die peripherischen Nerven (mit Bevorzugung der Hirnnerven) beschränkt (Eichhorst). Blutungen und ihre Folgen sind vor allem beobachtet am Auge; ihr oft vorhandenes weisses Centrum stellt eine Lymphocytenanhäufung dar. Die Erscheinungen der Retinitis leucaemica finden ihren histologischen Ausdruck in lymphatischer Infiltration und Degeneration (fettige Metamorphose) der Nervenfasern. Blutungen und Lymphocytenanhäufungen sind ferner die Grundlage der Ohrenerkrankungen

(Schwabach). In einigen hierher gehörigen wenigen Fällen wurde aber die Deutung des im allgemeinen in Narbenbildung und bindegewebiger Einhüllung der Sinnesapparate bestehenden Processes dadurch getrübt, dass die als Folge der Leukaemie anzusehenden Veränderungen schon von früher her erkrankte Ohren betroffen haben (Gradenigo, Kümmel). Degenerationen von Nervenfasern (Quellung und Zerfall) betreffen sowohl peripherische (namentlich cerebrale) Nerven, als auch die Fasern im Rückenmark (Nonne), der Medulla oblongata (Kast) und im Gehirn.

3. Histiogenese.

Bei der Besprechung der pathologischen Anatomie haben wir gesehen, dass bei der chronischen Leukaemie Ansammlungen der specifischen Zellen nicht nur in den normalerweise die Hauptquelle der Lymphocyten bildenden Lymphdrüsen und den anderen leukocytenbereitenden Organen (Milz, Knochenmark, Tonsillen, Lymphknötchen) stattfinden, sondern dass auffällige Anhäufungen lymphadenoiden Gewebes sich auch an vielen anderen Körperstellen finden, wo in der Norm nur Spuren dieses Gewebes vorhanden sind. Das lymphatische Gewebe ist ja im gesunden Körper weit ausgedehnt und besteht nicht allein aus den gröberen Knoten (Lymphdrüsen und Follikeln); vielmehr ist der ganze Körper durchsetzt von einem Netz lymphatischen Gewebes, welches alle Teile umspinnt, meist nur in ganz geringer Mächtigkeit vorhanden ist und sich an vereinzelten Stellen zu grösseren Herden ansammelt, von denen aus durch Zellproliferation der normale Bedarf an Lymphocyten geliefert wird. Wie leicht aber die ruhenden in proliferierende Lymphocytenherde sich umwandeln können, lässt sich bei jeder Entzündung constatieren, wo aus der kleinen Spur lymphadenoiden Gewebes, mit welcher der betreffende Ort begabt ist, ein grosses vielzelliges Rundzelleninfiltrat wird, welches nicht nur den für die eigene Vergrösserung benötigten Zellbedarf durch Teilung der Zellen deckt, sondern häufig noch einen Überschuss in die Lymphbahn hinein abgiebt. Die Neubildung von Lymphocyten ist als eine normale Function jeder einzelnen Körperstelle auf sogenannte entzündliche Reize anzusehen. Diese Function der Lymphombildung an jedem beliebigen Orte des Körpers steht in scharfem Gegensatz zu der gleichfalls ubiquitären entzündlichen Erscheinung der Eiterung, da deren zellige Elemente nicht an Ort und Stelle entstehen, sondern nur in einem einzigen Organsysteme, nämlich im Knochenmark, von dem aus, als der einzigen Neubildungsstätte, die polynucleären Eiterzellen in die Blutgefässe wandern und, mit dem Blutstrome bis zum Eiterungsort verschleppt, durch die Gefässwand hindurch ihrer Bestimmungsstelle zustreben.

Bei der Leukaemie finden wir ein vollkommen entsprechendes Verhalten dieser beiden streng auseinanderzuhaltenden Gewebe, des lymphocytischen und des specifischen Knochenmarksgewebes, wieder.

Dass für die myeloide Leukaemie das Knochenmarksgewebe den Hauptanteil der ins Blut geworfenen pathologischen Leukocyten bildet, wird allgemein angenommen; dass die secundären leukaemischen Tumoren in den inneren Organen bei der myelogenen Leukaemie metastatisch entstehen, durch Verpflanzung des fremden Markgewebes aus dem Knochenmark an die Stellen der secundären Tumoren, hat ebenfalls grosse Wahrscheinlichkeit für sich, da wenigstens unter normalen Verhältnissen das Vorkommen proliferationsfähigen Myeloidgewebes ausserhalb des Knochenmarks bisher nicht festgestellt worden ist.

Im Gegensatz zu dieser Genese myeloid-leukaemischer Metastasen bildet sich der lymphatisch-leukaemische Tumor, ganz so wie das entzündliche Lymphocyteninfiltrat, an Ort und Stelle an jedem beliebigen Punkte des Körpers aus den dort bereits normal vorhandenen Spuren lymphatischen Gewebes. Alle Gewebe werden hierdurch von einem lymphadenoiden Netz durchzogen, in welches — gegen die Norm sowohl an Zahl wie an Grösse vermehrt — bedeutendere Lymphome eingelagert sind.

Ebensogut wie aus den Lymphdrüsen, dem von altersher bekannten Bildungsort der Lymphocyten, werden zweifellos aus dem lymphadenoid-hyperplastischen Knochenmark, aus der in gleicher Weise hyperplasierten Milz, den Lymphomen in der Haut, den diffusen Lymphocyteninfiltraten in Leber und Nieren und von allen anderen Orten her Lymphocyten auf dem Wege der Lymphgefässe in das Blut geschwemmt. Der Beweis dafür, dass alle diese Lymphome auf die genannte Weise Lymphocyten in das Blut hinein abgeben, ist mikroskopisch dadurch geführt, dass in der Umgebung dieser Bildungen sich Lymphgefässe mit Lymphocyten ausgestopft nachweisen lassen, die aus den Lymphomen herausgepresst sein müssen (in der Richtung des Lymphstroms), gerade so wie wir es unter normalen Verhältnissen an den Lymphdrüsen sehen (Pinkus).

Um die eigentümliche Thatsache zu erklären, dass in scheinbar völlig gleichen Fällen das eine Mal ein normales Zahlenverhältnis zwischen weissen und roten Blutkörperchen besteht (Pseudoleukaemie), das andere Mal eine sehr erhebliche Verschiebung (lymphatische Leukaemie), sind eine Anzahl von Theorieen aufgestellt worden. Hier sei nur die verbreitetste und mit der grössten Ausdauer verteidigte aufgeführt, welche von Neumann aufgestellt worden ist. Nach dieser Theorie ist als unbedingte Notwendigkeit für das Zustandekommen einer lymphatischen Leukaemie die lymphadenoide Umwandlung des Knochenmarks anzusehen. Ihre beiden Stützen sind die Thatsachen, dass es lymphatische

Leukaemieen giebt, welche ausschliesslich eine Erkrankung des Marks aufweisen, und dass in jedem Fall von lymphatischer Leukaemie das Knochenmark erkrankt gefunden wurde. Mit geringer Modification, aber prägnanter Klarheit bringt Pappenheim diese Theorie mit den Worten zum Ausdruck: „Befällt der krankhafte Wachstumsreiz zuerst und allein die Milz oder Lymphdrüsen, deren dehnbare Kapsel dann eben mitwächst, so resultiert bloss Pseudoleukaemie; wird in gleicher Weise das Knochenmark ergriffen und zur Hyperplasie gebracht, so entsteht stets Leukaemie."

So einfach die Verhältnisse durch die Annahme dieser Erklärung sich gestalten würden, hindern mehrere Punkte, uns ihr anzuschliessen (cf. S. 60 u. 61). Dass die Fälle von lymphatischer Leukaemie mit ausschliesslicher Markerkrankung wohl sämtlich der acuten Leukaemie angehören, ist bereits erwähnt worden, und ebenso, dass diesen acuten Fällen keine genügende Beweiskraft beizumessen ist, da bei ihnen auch die übrigen nicht vergrösserten lymphatischen Apparate alle Zeichen hochgradigster Proliferation aufweisen, welche ihre Beteiligung an der Erhöhung der Blutlymphocytose wahrscheinlich machen. Ferner entspricht die Anschauung, dass die Fälle von generalisierter Lymphomatose, welche allein als Pseudoleukaemie bezeichnet werden dürfen, keine Blutveränderung zeigen, nicht den Thatsachen, es besteht in ihnen vielmehr eine völlig gleichsinnige, aber nur qualitative Änderung der Blutmischung; es fällt somit jeder eingreifende Unterschied zwischen lymphatischer Leukaemie und Pseudoleukaemie. Schliesslich aber ist, wie bereits oben ausgeführt, der Beweis direct geliefert worden, dass auch andere Lymphome als die der Knochen Lymphocyten in das Blut hineinschieben.

Neuere und namentlich mit Bezug auf die Beteiligung der verschiedenen Organe an der Lymphocytose des Blutes angestellte Untersuchungen sind erforderlich, um diese schwierigen Verhältnisse zu klären.

Von den häufig erörterten Möglichkeiten:

1. dass die Ablagerung der lymphomatösen Massen aus dem Blute erfolge, die Vermehrung der Lymphocyten aber im Blute selbst, teils durch Zellteilung, teils durch Verhinderung der (als normal angesehenen) Umbildung in rote Blutkörperchen oder polynucleäre Leukocyten, zu stande komme; oder
2. dass die Neubildung zwar nicht aus dem Blute abgelagert, sondern an Ort und Stelle gewachsen sei, aber aus metastatisch verschleppten Zellen; oder
3. dass die Tumoren an Ort und Stelle entstehen aus kleinen, dort schon in der Norm vorhandenen Anhäufungen reticulären Gewebes, infolge einer allgemeinen Disposition zur Neubildung lymphadenoiden Gewebes,

ist nach unseren bisherigen Ausführungen die letzte als erwiesen anzusehen.

Was das Zustandekommen des lymphaemischen Blutbefundes betrifft, so muss die ältere Annahme, welche die Lymphocytenvermehrung auf das Ausbleiben ihrer Umwandlung in polynucleäre Leukocyten beziehen will, aus dem Grunde zurückgewiesen werden, dass es sich hier, wie Ehrlich gezeigt hat, um zwei ganz verschiedene histologische Stämme handelt, um den Stamm der Lymphocyten und den der neutrophilen Knochenmarkszellen, deren Entstehung gar nichts mit einander gemein hat, und die niemals ineinander übergehen. Es ist vielmehr als bewiesen anzusehen, dass die Lymphocytose des Blutes von einer vermehrten Bildung in den Lymphomen und Hineinspülung dieser Zellen in das Blut abhängt, ein Vorgang, den man in seinen verschiedenen Stadien direct unter dem Mikroskop sehen kann.

Vielleicht trägt zum Zustandekommen der Lymphocythaemie ausser der Mehrbildung der Lymphocyten noch ein verminderter Verbrauch dieser Zellen bei. Diese Annahme könnte ihre Stütze darin finden, dass in den Lymphomen der chronischen lymphatischen Leukaemie, wenigstens nach dem Tode, so häufig nur sehr spärliche Mitosen gefunden werden. Abgesehen aber von der Möglichkeit, dass diese geringe Vermehrung als Zeichen des Absterbens aufzufassen sei, vielleicht sogar zum Teil in der Untersuchungstechnik begründet ist (zumal andere Befunde das Vorkommen sehr zahlreicher Mitosen darlegen), scheint gegen diese Annahme der directe Nachweis eines sehr erheblichen Lymphocytenverbrauches im Blut (Gumprecht) oder wenigstens einer grossen Labilität der Lymphocyten (Askanazy) zu sprechen. Die Entscheidung dieses Punktes muss der Zukunft vorbehalten bleiben. Es wäre bei späteren Untersuchungen ein besonderes Augenmerk darauf zu richten, wie das Verhältnis der Menge der degenerierten Lymphocyten im Blut sich zu der Zahl der Mitosen in den lymphatischen Organen verhielte und, wenn möglich, noch ganz besonders das Moment nicht ausser Acht zu lassen, wie die Mitosenmenge während des Lebens (an Lymphomen, die gelegentlich intra vitam entfernt worden sind) sich zu der in den Leichenorganen derselben Person verhält.

Über die Histogenese einer weiteren Eigentümlichkeit lymphatisch-leukaemischer Neubildungen fehlen noch ausreichende Untersuchungen, nämlich über die Vorgänge bei der oft so plötzlichen Rückbildung der Lymphome und der Lymphaemie. Ob der Zerfall der Zellen am Orte ihrer Entstehung oder, nach Ausschwemmung der Zellen aus den Neubildungen, erst im Blute eintritt, darüber fehlen uns die nötigen Angaben. Dieser Vorgang ist in eine Linie zu stellen mit dem Schwinden anderer grosser Gewebsneubildungen, namentlich einiger in der Haut vorkommenden Rundzellentumoren, welche unter dem Namen der sarcoiden Geschwülste (sogenannte multiple Hautsarkomatose, Mycosis

fungoides) bekannt sind, und bei denen eine partielle oder gar völlige Rückbildung spontan oder unter der Wirkung des Arseniks beobachtet wird.

c) Ätiologie.

Schon in vorbacteriologischer Zeit wurde als Ursache der Leukaemie und Pseudoleukaemie häufig das Eindringen irgend eines infectiösen Agens vermutet, das anfangs eine locale Schädigung an der Eingangspforte setzte oder in ein bereits vorher erkranktes Organ eindrang (z. B. als Tonsillarvergrösserung oder nach Tonsillarabscess, nach langwierigen Zahnfleischulcerationen infolge cariöser Zähne) und dann erst sich im ganzen Körper verteilte. Später wurde immer und immer wieder nach schuldigen Bakterien gesucht. Es wurden auch hier und da Pilze gefunden — und zwar nicht nur die gewöhnlichen Eitererreger und ähnliche banale Infectionsträger, von denen von vornherein nicht anzunehmen war, dass ihnen eine ätiologische Bedeutung zukäme —, nie aber gelang der Beweis, dass es sich um das wahre ätiologische Agens handle, sondern immer ergab sich das zufällige Vorhandensein der Pilze oder ihre Bedeutung als Complication (z. B. bei der Tuberculose).

In den letzten Jahren sind mehrfach Mitteilungen gemacht worden, welche für das Vorkommen tierischer Parasiten zu sprechen scheinen. Derartige Gebilde sind bei lymphatischer Leukaemie im frischen Blute von Mannaberg gesehen worden; sie wurden weiterhin erwähnt, ihre Deutung als Parasiten aber teils unentschieden gelassen, teils zurückgewiesen von Strauss und von Pollmann. In eine neue Phase trat diese Frage mit den Arbeiten von Löwit, welcher bei beiden Arten der Leukaemie eigentümlich organisierte, amoebenartige Gebilde in den weissen Blutkörperchen nachwies. Der grösste Teil der Untersuchungen Löwits erstreckt sich auf die Ätiologie der myeloiden Leukaemie. Aber auch bei lymphatischer Leukaemie hat er die im Blut und in einzelnen blutbildenden Organen (Milz und Knochenmark) gefundenen Gebilde beschrieben und, allerdings mit einer gewissen Reserve, als amoebenartige Körper unter dem Namen Haemamoeba leukaemiae parva (vivax) dargestellt.

Weitere Untersuchungen müssen den Wert oder Unwert der Angaben Löwits ergeben. Bisher haben die nachuntersuchenden Forscher sich ausnahmslos ablehnend verhalten (S. 114). Wir teilen im Folgenden kurz die Befunde mit, wie sie Löwit in seinem Buche dargelegt hat.

Es handelt sich um kleine, nach besonderen Färbemethoden[1]) darstellbare Gebilde, häufig mit sporn- oder hakenförmigen Fortsätzen; sie

---

[1]) Dunkle, metachromatisch violette bis rotbraune Färbung durch folgende Methode: leichte Erwärmung des auf der Ehrlich'schen Kupferplatte fixierten, auf einem

lassen zuweilen einen kernartigen Innenkörper erkennen. Löwit versucht nach seinen Funden einen Entwicklungsgang zusammenzustellen, indem er unterscheidet:

1. Jugendformen, die einzeln oder — häufiger — zu mehreren in den Lymphocyten liegen.

2. Heranwachsende Formen mit Volumszunahme und Teilungserscheinungen.

3. Sporulationsformen, grössere Gruppen noch mit einander in Verbindung stehender Einzelformen, die an die Sporulationsformen der Malariaparasiten erinnern.

4. Degenerationsformen, unregelmässige, aber in der Art der bisher genannten Gebilde sich färbende Körner und Klümpchen.

Diese Körper finden sich nur selten im kreisenden Blute, häufiger in den inneren Organen, wo sie an einzelnen Stellen gehäuft vorkommen. Eigentümlicherweise sind sie seltener in den Lymphdrüsen als in Milz und Knochenmark. Ihre Übertragung auf Tiere (welche nach Löwits Angaben mit den entsprechenden Gebilden der myelogenen Leukaemie gelang) ist bei der lymphatischen Leukaemie nicht geglückt.

Die Entscheidung über alle diese Punkte muss der Zukunft überlassen bleiben, namentlich mit Rücksicht auf die Frage, ob es sich hier wirklich um einzellige Lebewesen handle oder nur um eigentümliche Producte der Zelldegeneration (Verhandlungen der Congresse für innere Medicin 1899 und 1900), eine Frage, auf die Löwit selbst des genaueren eingeht. Er hält die Deutung der beschriebenen Körperchen als Producte der gewöhnlichen, unter Hyper- oder Hypochromatose mit Karyorrhexis oder Karyolysis einhergehenden Lymphocytendegeneration für ausgeschlossen, da diese letzteren sich bei den angegebenen Färbemethoden nicht metachromatisch färben und andererseits die sogenannten Haem-

---

Schälchen voll altem Löffler'schen Methylenblau schwimmenden Präparats; Stehenlassen bis zur Erkaltung (5—10 Minuten); Wasserabspülen; Differenzieren in 0·3% Salzsäurespiritus; Wasserabspülen; Trocknen; Balsameinschluss. Alkohol-Ätherfixierung ist zu vermeiden, da die betreffenden Körperchen durch Berührung mit Alkohol schlecht färbbar werden. Ähnliche Resultate ergiebt schon in der Kälte die Färbung mit Thionin, welche sich — unter Wegfall der Differenzierung mit HCl = Alkohol — mit einer folgenden Triacidfärbung combinieren lässt. Für die Untersuchung histologischer Objecte erwiesen sich Alkohol- und Sublimathärtungen allein als brauchbar, die chromsäurehaltigen Lösungen und Formalin als unbrauchbar. Als Färbung empfiehlt sich für Schnitte eine Mischung aus Löfflers Methylenblau 30 Teile und conc. wässerige Thioninlösung 15 Teile, Färbung 15—20 Minuten in der Wärme, Differenzieren in 0·3% HCl = Spiritus, Alkohol 96%, Xylol, das nach mehrfachem Trockenwerdenlassen an der Luft das Präparat aufhellt, Canadabalsam. Noch bessere Resultate ergiebt eine 20—24stündige Saffraninfärbung (wässerig-alkoholische Lösung), durch welche die amoeboiden Körper rostbraun bis braunrot werden, der Rest blass oder rot, basophile Granulationen schwach gelblichrot, Producte der Kerndegeneration mehr oder weniger dunkelrot·

amoeben sich nach den gewöhnlichen Färbungen, durch welche Degenerationen schön hervortreten, nur andeutungsweise darstellen lassen.

Sodann aber fragt es sich, ob die betreffenden Gebilde, selbst wenn sie nur im leukaemischen Blute vorkämen, auch als Erreger der Leukaemie angesehen werden müssen. Auffällig ist in dieser Beziehung der Fund der myelogen-leukaemischen Amoebe in einem Falle lymphatischer Leukaemie, der durch einen Gehalt von mehreren Procenten Ehrlich'scher Myelocyten gekennzeichnet war, denn nach unserer Auffassung der verschiedenen Leukaemieformen darf man auf diesen Befund hin nicht ohne weiteres von einer myelogen-lymphatischen Mischform sprechen. Auffällig ist ferner, dass die amoeboiden Gebilde auch bei der myelogenen Leukaemie besonders in den Lymphocyten, den am wenigsten für die Leukaemie charakteristischen Zellen, liegen.

Sehen wir von dieser das Wesen des Infectionsträgers betreffenden Seite der Ätiologie ab, über deren Wert die Zukunft entscheiden muss, so haben wir noch gewisse Anhaltspunkte, die das Entstehen der lymphatischen Leukaemie aufzuklären vermögen. Es sind in dieser Beziehung besonders wichtig die Fälle, in denen einer Reizung lymphatischen Gewebes die lymphatische Leukaemie nachfolgte. Gering sind allerdings die Ergebnisse, welche die häufigste Gruppe dieser Erkrankungen, die Lymphodermia perniciosa, darzubieten im stande ist; unsere Kenntnisse von den hier vor sich gehenden histologischen Veränderungen (namentlich innerer Organe) sind im Anfangsstadium zu ungenügend, zumal die sichere Diagnose ja erst im späteren Stadium retrospectiv gestellt werden kann. Die Häufigkeit der Combination dieser ausgedehnten Erythrodermieen mit folgender lymphatischer Leukaemie weist auf die Notwendigkeit hin, suspecte Fälle in die genaueste klinische und haematologische Beobachtung zu nehmen. Bessere Anhaltspunkte scheinen einige mit Sarkomen vereinigte Leukaemiefälle zu bieten. Ob der Vorgang in diesen Fällen allerdings jemals so einfach ist, wie er gewöhnlich in dem bekannten Lücke'schen Falle aufgefasst wird, bei dem die entstandene Leukaemie auf die Überschwemmung des Blutes durch ein in die Blutbahn hineingewuchertes Lymphosarkom, einem Abtropfen von Lymphocyten vergleichbar, geschoben wurde, erscheint zweifelhaft. Bedeutungsvoller ist die bereits mehrfach erörterte Auslegung Neumanns, welche die lymphatische Leukaemie auf die specifische Reizung eines schon vorher hyperplastischen Knochenmarks bezieht, wie wir es schon bei den Fällen acuter lymphatischer Leukaemie, welche einer schweren Anaemie folgten, kennen gelernt haben (Strauss).

d) Diagnose.

Die Diagnose der lymphatischen Leukaemie kann klinisch nur durch den **Nachweis des specifischen (lymphatischen) Blutbefundes** gesichert werden. Grosse Lymphome, Milztumor, Neigung zu Blutungen, eventuell verbunden mit den beschriebenen Affectionen der Haut (Urticaria, Erytheme, Tumoren), deuten auf die Diagnose hin und drängen zur Blutuntersuchung. In einer gewissen Anzahl von Pseudoleukaemiefällen ist das einzige objective Unterscheidungsmittel sogar nur der Grad der Blutveränderung, da alle anderen Symptome beiden Krankheiten gemeinsam sind und auch der Blutbefund bei beiden Affectionen eine gleichsinnige Wandlung durchgemacht hat.

Aber auch sonst ist der Blutbefund stets das wichtigste und ausschlaggebendste Unterscheidungsmittel, denn alle anderen klinischen Symptome ausser ihm können die Diagnose der lymphatischen Leukaemie nur wahrscheinlich machen, aber nicht sichern.

Die Unterscheidung von der Pseudoleukaemie und den dieser Affection ähnlichen Leiden werden wir im nächsten Abschnitt (S. 90) betrachten.

Ist durch die Constatierung einer starken Leukocytenvermehrung das Vorhandensein einer Leukaemie überhaupt erkannt worden, so gelingt die Unterscheidung der lymphatischen von der myeloiden Leukaemie nicht selten — bis zu einer gewissen Wahrscheinlichkeit — bereits durch grobklinische Symptome. So stellt die isolierte Milzvergrösserung der myeloiden Leukaemie, bei der das Organ der Hälfte bis Dreiviertel der ganzen Bauchwand anliegt, ein nicht so seltenes charakteristisches Bild dar, welches der grossen Mannigfaltigkeit und Ausbreitung der pathologischen Veränderungen bei der lymphatischen Leukaemie (der vorzugsweisen Vergrösserung sämtlicher Lymphdrüsen), dem Mangel von Knochensymptomen, den atypisch localisierten Tumoren in äusseren und inneren Organen, eventuell auch schnellerem Verlauf, scharf gegenübersteht. Diese Wahrscheinlichkeit kann aber auch wieder nur durch den genauen mikroskopischen Blutbefund, wie ihn am frischen Blut schon Virchow in unübertroffener Weise geschildert hat, und wie er durch Ehrlichs Methoden leicht von jedermann festgelegt werden kann, zu sicherer Entscheidung erhoben werden; es steht hier das für die myeloide Leukaemie charakteristische bunte Blutbild mit seiner Polymorphie der einfachen Lymphocytenvermehrung der lymphatischen Leukaemie gegenüber.

e) Prognose.

Die chronische lymphatische Leukaemie ist als eine tödlich verlaufende Krankheit zu bezeichnen. Ihre Dauer schwankt in sehr erheblichen Grenzen, wenn wir den ganzen Verlauf berechnen; sie braucht nur wenige Monate zu währen und kann mehrere Jahre betragen. Vom deutlichen Eintritt des kachektischen Stadiums an übersteigt die Krankheitsdauer aber selten ein Jahr. Während des Verlaufes kommen teils spontan, teils durch intercurrente Krankheiten, teils durch die Therapie erzeugt starke und lange dauernde Remissionen vor. Die wenigen Berichte von völligen Heilungen kranken zum Teil an der Sicherung der Diagnose, welche bis in die neueste Zeit hinein zuweilen nicht mit der erforderlichen Sorgfalt begründet ist; andererseits fehlt oft die genügende Weiterbeobachtung, deren Mangel Grund für den Einwand darbietet, dass es sich nur um eine vorübergehende Remission gehandelt habe. Für die letztere Auffassung spricht auch der häufige Bericht, dass Fälle von Pseudoleukaemie, die durch Arsen erheblich gebessert waren, nach längerer freier Zeit zu Grunde gingen, meist unbeobachtet, zuweilen aber mit der ausdrücklichen Constatierung eines in Form von ausgesprochener lymphatischer Leukaemie eingetretenen Recidivs.

Da wir als Hauptcharakteristicum der lymphatischen Leukaemie den in irgend einer Weise lymphaemischen Blutbefund ansehen, so müssen wir, bei der infausten Prognose der Leukaemie, für jeden Fall lymphatischer Tumoren die grössten Bedenken bezüglich eines günstigen Ausganges hegen, sobald im Blute sich Zeichen einer Lymphocytenvermehrung vorfinden.

Die Formen des Todes haben wir bereits bei der Besprechung des Krankheitsverlaufes kennen gelernt.

f) Therapie.

Die ärztliche Behandlung der chronischen lymphatischen Leukaemie vermag zwar häufig einiges zu leisten, um die objectiven Krankheitserscheinungen zu bessern und die subjectiven Beschwerden zu lindern, eine wesentliche Beeinflussung der Krankheitsdauer erfolgt aber nur selten, und namentlich die Abwendung des tödlichen Ausganges wird durch unsere Mittel nicht erreicht.

Die einfache chirurgische Vornahme, alles Krankhafte fortzuräumen, ist unausführbar. Teilweise Exstirpationen werden, meist aus mechanischen Gründen, zuweilen indiciert sein. Vor allem die Fälle mit grossen Tumoren und geringer Blutveränderung (Pseudoleukaemie in unserem Sinne) bieten hier Indicationen. Einesteils ist es die häufige Atem-

behinderung infolge der Halslymphome, welche zuweilen zu deren Entfernung schreiten liess, andererseits die Beschwerden, welche die grosse Milz verursachte. Ein andauernder Effect ist durch die Drüsenexstirpation, die oft erstaunlich leicht ausführbar ist und gut ertragen wird, nie erzielt worden. Die Milzexstirpation bietet bei der Pseudoleukaemie eine viel bessere Prognose als bei der wahren Leukaemie, indessen erfolgt doch nach einigen Monaten so gut wie regelmässig der Tod. Operative Eingriffe bei höheren Graden der Blutveränderung sind wohl stets contraindicirt, da der momentane Erfolg durch die nach dem Eingriff oft erst rapid fortschreitende Entwicklung des Processes aufgehoben wird, und hauptsächlich wegen der unmittelbaren Gefahr der tödlichen Blutung.

Ratsamer erscheint es dagegen, mit der Entfernung isolierter langdauernder und weder zum Fortschreiten, noch zur Rückbildung geneigter Drüsentumoren unbekannter Ätiologie nicht zu lange zu warten, wenn irgend ein Anzeichen dafür spricht, dass es sich um einen leukaemischen Tumor handeln könne.

Von äusseren Mitteln werden verschiedene Arten der Jodapplication verwendet. Einen guten Erfolg hat man zuweilen nach Jodoformeinpinselungen gesehen (Moleschott, in dessen Fall allerdings Zweifel an der Sicherheit der Diagnose bestehen dürften, Fleischer und Pentzoldt), vielleicht als Folge der gleichzeitig erzeugten andauernden Durchfälle. Verkleinerungen der Milz hat man durch Auflegen einer Eisblase erzielen können, aber ohne einen weiteren Einfluss auf die Krankheit.

Nachdem man durch das Überstehen acuter Infectionskrankheiten (Cholera, insbesondere aber Erysipel) ein Verschwinden oder wenigstens eine erhebliche Abnahme der Lymphome und der Lymphaemie gesehen hat, wurden mehrfach Impfungsversuche in therapeutischer Absicht angestellt. Die Erfolge dieser Erysipelübertragungen sind nicht ermutigend, zumal wenn man die Gefahren der Methode berücksichtigt. Bemerkenswert ist, dass Misslingen des Einimpfungsversuches sowohl von Streptococcencultur als auch von Erysipelmasse berichtet wird (Mager). Es gingen aber auch intercurrente Infectionskrankheiten ganz einflusslos vorüber (Hirschlaff).

Diesen Infectionsversuchen am nächsten stehen die mehrfach mit gewissem Erfolg angewandten Injectionen von organischen Stoffwechselproducten, deren Einfluss auf die Lymphaemie und zugleich auf die ganze Krankheit in Analogie zu der bekannten Beeinflussung der Leukocytose durch diese Stoffe versucht worden ist (Milzextract Jacob; Spermin Richter; Tuberculin, Nucleïn Pal). Die erzielten Leukocytenverminderungen waren nur sehr vorübergehend; da indessen immerhin eine gewisse Herabsetzung der Zahl der weissen Blutkörperchen erreicht worden ist, dürften diese Versuche, im Zusammenhalt mit der sicher

constatierten weitgehenden Rückbildung der Lymphaemie durch infectiöse Processe, als nicht absolut aussichtslos bezeichnet werden.

Von inneren Mitteln seien zunächst die Jodpräparate (insbesonders Jodkali) erwähnt, denen Wunderlich in seiner ersten Mitteilung über generalisierte Lymphome Heilwirkungen zuschreibt. Vom Chinin hat Mosler in einem Falle, dessen Diagnose nicht über jeden Zweifel erhaben ist, eine anscheinend complete Heilung gesehen. Sonst werden die Wirkungen dieser beiden Mittel aber geradezu als differentialdiagnostischer Behelf zur Unterscheidung von Syphilis und von Malaria benutzt.

Das einzige Mittel, das in einer gewissen Anzahl von Fällen (und zwar vornehmlich bei den grossen Lymphomen mit wenig lymphaemischem Blutbefund) grosse Erfolge aufzuweisen hat, ist das Arsen. Der Erfolg der Arsentherapie ist meistens im Anfange gut. Leider erfolgt fast immer bald ein Recidiv, dem das Arsen nichts mehr anhaben kann, und der tötliche Ausgang wird nur hinausgeschoben, aber nicht verhütet (Bramwell).

Das Arsen wird in den verschiedenen Arten gegeben, welche im zweiten Heft dieses Teiles ausführlich erörtert worden sind (S. 180 ff.)

Als Pillen werden die alten Pilulae asiaticae mit Piper nigrum verwendet oder besser mit Natrium carbonicum saturiert:

Acid. arsenicos.	0·3
Natr. carbonic.	1·0
Pulv. radic. Liquir.	
Succ. Liquir. āā	5·0
Glycerini	gtt. II

M. f. mass. pilul. e qua form. pilul. No. C.

Mit 2 Pillen täglich wird begonnen, bis auf 6 und mehr gestiegen.

In Tropfenform giebt man Solutio Fowleri rein 3 mal täglich 3 bis 15 Tropfen, täglich um einen Tropfen steigend, oder Sol. acid. arsenicos. (0·25 :) 50·0, 3 mal täglich 6 bis 30 Tropfen. Der Anstieg sei stets langsam; wenn keine Intoxicationserscheinungen eintreten, bleibe man ruhig bei den hohen Dosen, ohne wieder herabzugehen. Plötzliches Aussetzen, falls es nicht durch acute Vergiftungssymptome erzwungen wird, ist strengstens zu vermeiden; es wirkt in diesen Fällen oft ausserordentlich schädlich durch Entwicklung eines schwer zu überwindenden kachektischen Zustandes. Daher sei der Abstieg, falls das Arsen aus der Behandlung fortgelassen werden soll, stets sehr allmählich, wenn auch keine so grosse Vorsicht nötig ist wie beim Anstieg.

Genauer dosierbar und von stärkerer Wirkung, häufig auch besser ertragen, ist die Verwendung von subcutanen oder intravenösen Injectionen,

welch letztere namentlich für höhere Dosen empfehlenswert sind. Sie werden mit steriler Spritze nach peinlichster Säuberung der Haut mit Seife, Äther und Alkohol in eine der oberflächlichen Venen der Ellenbeuge vollführt. Es ist gut, eine grössere Spritze zu benützen und durch Ansaugen vor der Injection sich (durch Bluteintritt in die Spritze) zu überzeugen, dass die Nadel sich im Gefässlumen befindet. Als Lösung für subcutane Injection ist eine modificierte Köbner'sche Mischung zu empfehlen, deren Cocaïnzusatz auch das leichte, circa eine Viertelstunde lang dauernde Brennen, das sonst der Arseninjection zu folgen pflegt, verhindert:

Natr. arsenicos. 0·1
Cocaïn. hydrochloric. 0·03
Aq. bis destillat. ad 10·0
M. D. Sterilisa.

Davon wird täglich 0·5—2 cm^3 injiciert, wenn gut ertragen, noch höhere Dosen. Für intravenöse Injection fällt der Cocaïnzusatz fort, so dass die reine Köbner'sche Lösung verwendet wird. Sorgfältigste Sterilhaltung der Injectionsflüssigkeit ist die Vorbedingung dieser Therapie.

Noch stärker wirkt zuweilen die intraparenchymatöse Injection von Arsenlösung, wie sie von Billroth und Winiwarter empfohlen wird.

Alle diese Massnahmen müssen viele Monate lang fortgesetzt werden.

Fast gar keine Erfolge hat die interne und subcutane Behandlung mit organo-therapeutischen Mitteln (Thyreoidea-, Drüsen- und Markpräparaten) erzielt. Leichten Erfolg sah nach Knochenmarktabletten Whait, erzielte aber keine dauernde Heilung; andere angeblich erfolgreiche Fälle (Macalister) sind in ihrer Diagnostik zu unsicher.

Alles in allem sind wir auf die symptomatische Therapie angewiesen, welche nach den allgemein giltigen Methoden die Leiden der Kranken möglichst erleichtern und den Kräftezustand möglichst lange erhalten soll. Unter den hier in Betracht kommenden, wenigstens oft einen zeitweiligen Erfolg erzielenden Mitteln seien die Sauerstoffinhalationen erwähnt, die ebenso wie die gleichfalls empfohlenen Kohlensäure-Einatmungen (Ewart) zuweilen bedeutende Erleichterung verschaffen sollen. Unter den vielfach zu verwendenden appetitanregenden Mitteln empfiehlt Litten und Vehsemeyer besonders das Berberinum (hydrochloricum schwer-, sulfuricum und phosphoricum leichtlöslich), ein Mittel, das sonst gegen Malaria hier und da Anwendung findet und auch als Stypticum verwendet wird. Die Dosen sind 0·1—0·3 mehrmals täglich in Pillen, Lösung oder subcutan.

II.

Die Pseudoleukaemie.

a) Symptome und Verlauf.

Unter dem Namen **Pseudoleukaemie** (Cohnheim) wird eine grosse Zahl von Fällen zusammengefasst, deren gemeinsame Symptome in der Vergrösserung lymphatischer Apparate, besonders multiplen Lymphdrüsentumoren und Milztumor, bestehen, ganz in der Art der lymphatischen Leukaemie; sie unterscheiden sich aber von dieser durch den Blutbefund, welcher nur Verminderung der roten Blutkörperchen, aber keine nennenswerte Vermehrung der weissen Blutkörperchen aufweist.

Aus der älteren Litteratur wurden vor Allem die Fälle von Hodgkin und Wunderlich mit dieser Krankheit identificiert, und nach Hodgkins Namen, als dem ersten Beschreiber, wird die Krankheit häufig als **Hodgkins disease** benannt. Auch die Namen **Lymphosarkom** (Virchow, Langhans) und **malignes Lymphom** werden vielfach als Synonyma gebraucht.

Wir haben bereits an mehreren Stellen gesehen, dass der so häufig als normal oder als nur anaemisch bezeichnete Blutbefund dieser Fälle doch gewisse Besonderheiten aufweist, welche ihn dem lymphatisch-leukaemischen sehr nahe bringen. Es gelingt nämlich durch genauere Erforschung der Bluthistologie auch bei normalem Verhältnis W : R oder bei nur mässiger Vermehrung der weissen Blutkörperchen stets der Nachweis einer **relativen Lymphocytenvermehrung** in den Fällen, welche genau der pathologisch-anatomischen Beschreibung Cohnheims entsprechen. Der ursprünglich anatomische Begriff der Pseudoleukaemie hat sich aber allmählich, mit seiner Übertragung auf klinische Fälle, bedeutend erweitert, im Gegensatz zu dem Verhalten bei der wahren Leukaemie. Auch die Leukaemie ist zuerst an der Leiche von Virchow erkannt und richtig gedeutet worden, und später erst, als der Begriff durch Virchows meisterhafte Beschreibung bereits zu einem classischen Bilde geworden war, wurde die Diagnose am lebenden Menschen gestellt.

Diese Übertragung ging bei der wahren Leukaemie leicht und sicher beweisbar von statten. Bei der Pseudoleukaemie lässt der Beweis der rechtmässigen Übertragung des pathologisch-anatomischen Befundes auf die klinischen Fälle oft viel zu wünschen übrig, und der klinische Begriff der Pseudoleukaemie wird häufig nur wie ein Sammelname aller möglichen generalisierten Lymphombildungen ohne leukaemischen Blutbefund gebraucht.

In dieser so viele heterogene Bestandteile beherbergenden Gruppe ist es allmählich gelungen, durch Abtrennung bestimmter, im Laufe der Zeit schärfer präcisierter klinischer Bilder einige Klarheit zu schaffen.

In einer grossen Anzahl von pseudoleukaemieartigen Fällen, deren Blut nicht die von uns als charakteristisch angesehene relative Lymphocytose, sondern einen wirklich normalen oder nur einen anaemischen Befund aufwiesen, ist der Beweis geführt worden, dass es sich um ein ganz anderes Leiden handelt, nämlich entweder um eine besondere Form der **Drüsentuberculose,** oder um die Affection, welche nach Kundrats Vorgang aus der Reihe der Virchow'schen Lymphosarkome unter dem Namen Lymphosarkomatosis herausgehoben wurde.

Um die Entscheidung zwischen diesen (und noch einigen ähnlichen) Krankheiten zu treffen, genügen bei weitem nicht mehr die Kriterien: leukaemieartiges Aussehen ohne leukaemischen Blutbefund, welche noch vor kurzem zur Diagnose „Pseudoleukaemie“ zu berechtigen schienen. Wir werden bei der Besprechung der Diagnose sehen, welche Anforderungen gestellt werden müssen, um einen Fall wirklich als Pseudoleukaemie anzusprechen.

Die **Symptome** der Pseudoleukaemie sind oft denen völlig gleich, welche wir bei der chronischen lymphatischen Leukaemie kennen gelernt haben, sodass ihre genaue Beschreibung zum grössten Teil eine Wiederholung des dort bereits Gesagten bilden würde. Wir geben daher nur eine Übersicht der abweichenden Befunde. Indessen muss von vornherein nochmals bemerkt werden, dass der Wert gewisser Abweichungen namentlich aus dem Grunde schwer zu beurteilen ist, weil der Begriff der Pseudoleukaemie eben nicht überall in der scharfen Umgrenzung aufgefasst wurde, die wir ihm zu geben uns genötigt sehen, und wir in älteren Fällen oft keinen Anhaltspunkt mehr haben, einen sicheren Beweis für ihre pseudoleukaemische Natur zu führen.

Die Krankheit beginnt unmerklich mit der **Anschwellung der lymphatischen Organe,** an denen vorher entweder gar keine nachweisliche Veränderung constatiert worden war, oder die sich schon längere

oder kürzere Zeit vorher infolge anderer Affection (cf. u. Ätiologie) in einem hyperplastischen Zustande befunden haben. Die stärkere Disposition des männlichen Geschlechtes, welche wir bei allen anderen lymphaemischen Affectionen, besonders bei acuter Leukaemie und beim Chlorom, in nicht ganz so hohem Grade bei der chronischen lymphatischen Leukaemie fanden, wird auch von der Pseudoleukaemie geteilt (Brousse und Gérardin, Gowers). Nach Rudler überwiegt das männliche Geschlecht dreimal das weibliche. Die bevorzugten Altersgrenzen liegen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahre, ohne dass die Krankheit aber in späterem Alter auffallend seltener würde. Auch sind gerade aus dem Kindesalter eine erhebliche Anzahl von Fällen bekannt (Fischer: 7 von 12 Kranken). Der bevorzugte Sitz der grössten Lymphome ist, vielleicht noch mehr als bei allen anderen Symptomen, die Halsregion.

Man unterscheidet eine weiche und eine harte Form der Drüsentumoren.

Die **weiche** Form gleicht in jeder Beziehung den Lymphomen der chronischen lymphatischen Leukaemie. Die Tumoren sind weich bis prallelastisch, scharf von einander abgrenzbar, elliptisch, mit glatter Oberfläche. Diese Drüsen können im Laufe der Zeit sich in die harten Gebilde umwandeln, und häufig bestehen beide Formen nebeneinander bei demselben Kranken, oder es ist die Unterscheidung nach der Consistenz überhaupt schwierig.

Oft aber sind die Lymphome von vornherein **hart.** Eine genaue Procentzahl ist zur Zeit auch aus grossen Statistiken nicht herauszulesen, da in die Gruppe der harten Lymphome alle jene diagnostisch unsicheren und zum Teil sogar schon mit Sicherheit abtrennbaren Bildungen gehören (Tuberculose, Lymphosarkomatosis), welche das klinische Bild der Pseudoleukaemie verdunkeln.

Die **Milz** ist meistens, aber, wie bei der lymphatischen Leukaemie, nicht constant vergrössert. Indessen kommen gerade bei der harten Form der Pseudoleukaemie die grössten überhaupt beobachteten Milzen vor. Es vermag sogar der Milztumor in seltenen Fällen, wo die äusseren Drüsen nicht vergrössert sind, das hervorstechendste klinische Symptom zu bilden. Hier wie bei den Drüsentumoren fehlt aber noch die genauere Differenzierung der verschiedenen Arten; es fehlt an einer genügenden Zahl gut untersuchter Fälle, um zu entscheiden, ob bei isolierter Milzschwellung die Diagnose der Pseudoleukaemie überhaupt gestattet ist, oder ob nicht, wie Türck andeutet, es sich meistens um eine Lymphosarkomatosis im Sinne Kundrats handle. Seltene Fälle von isolierten Milztumoren mit relativer Lymphocytose (meist nach dem Überstehen von Malaria), welche einen ungünstigen Verlauf nehmen, sprechen für

das Vorkommen der Pseudoleukaemie mit vorzugsweiser oder ausschliesslicher Localisation der lymphatischen Neubildung in der Milz.

Die lymphatische Hyperplasie des **Knochenmarks** scheint nicht so constant zu sein wie bei der wahren lymphatischen Leukaemie, jedenfalls macht sie so wenig klinische Symptome wie bei dieser. Einige Fälle, die unter dem Namen myelogene Pseudoleukaemie (v. Baumgarten), Lymphadenia ossium (Nothnagel) beschrieben sind, und deren Hauptveränderungen im Knochenmark liegen, werden wir zugleich mit den sogenannten multiplen Myelomen im Abschnitte über die Diagnose besprechen. Da der ihnen eigentümliche Blutbefund nur anaemisch ist und keine Lymphocytenvermehrung zeigt, dürften diese Fälle wohl von der eigentlichen Pseudoleukaemie abzusondern sein.

Als das Hauptcharakteristicum der Pseudoleukaemie sehen wir, wie bei der Leukaemie, den **Blutbefund** an. Wie wir bereits in der Einleitung gesehen haben, ist in zahlreichen Pseudoleukaemiefällen eine ganz erhebliche Aenderung der Leukocytenzahlen vorgefunden worden, und sogar Cohnheim macht bereits in dem ersten als Pseudoleukaemie beschriebenen Falle eine diesbezügliche Bemerkung. Die Angabe, dass bei der Pseudoleukaemie die körperlichen Bestandteile des Blutes keine Verschiebungen darbieten ausser einer leichten oder schwereren Oligocythaemie und anderen Zeichen der Anaemie, besteht nicht zu Rechte. Die Vermehrung der Blutzellen betrifft in diesen Fällen **ausschliesslich die Lymphocyten.** Die Vermehrung der Gesamtzahl der weissen Zellen ist dabei oft so gering, dass das Verhältnis zu den roten Blutkörperchen nicht oder kaum merklich gestört wird, ein Resultat, dessen Zustandekommen dadurch begünstigt wird, dass die Menge der übrigen Leukocyten, namentlich der polynucleären-neutrophilen, in diesen Fällen erheblich verringert ist. Da die Zahl der weissen Blutkörperchen aber schon unter physiologischen Bedingungen erheblichen Schwankungen unterworfen ist, kann man der absoluten Leukocytenmenge nicht die ausschlaggebende Bedeutung zuerkennen. Diese feinen Abweichungen von der normalen Blutmischung werden nur durch die Betrachtung des Verhältnisses zwischen den verschiedenen Leukocytenarten erkennbar. Sind 4000 Lymphocyten im Cubikmillimeter Blut vorhanden, so ist das eine absolute Lymphocytenmenge, welche bei einer noch nicht als abnorm zu bezeichnenden Leukocyten-Gesamtzahl von 12.000 nicht die physiologischen Grenzen übersteigt (33 %), unter einer (gleichfalls im Bereich des Normalen liegenden) Gesamtzahl von 6600 aber 60 %, also etwa das Doppelte der normalen Lymphocytenmenge, darstellt.

Diese relative Lymphocytenvermehrung ist bis in die neueste Zeit hinein häufig unbeachtet geblieben und so in einer grossen Anzahl von Fällen das wichtigste klinische Kriterium der hier be-

sprochenen Krankheit nicht erhoben worden. In der — im Vergleich zu der ungeheuren Menge sogenannter Pseudoleukaemiefälle — geringen Zahl vollkommen einwandsfreier, d. h. klinisch und anatomisch ausreichend durchgearbeiteter Beobachtungen hat sich stets diese relative Lymphocytose gezeigt, und andererseits hat sich in einer Anzahl klinisch, und zum Teil sogar bei der Section, als Pseudoleukaemie angesprochener Fälle, in denen nicht die geringste Blutveränderung auffindbar war, herausgestellt, dass es sich um eine andere Affection, namentlich um eine eigentümliche Form der Tuberculose gehandelt hat.

Über den Zeitpunkt der Entstehung dieser Lymphocytose ist nichts bekannt. Das Hervorgehen der Pseudoleukaemie aus ursprünglich andersgearteten Lymphomen spricht dafür, dass die Blutveränderung erst nach einem gewissen Bestande der Lymphombildung eintritt, so dass ein Teil der multiplen Lymphome ohne alle Blutveränderung vielleicht die Vorstadien der Pseudoleukaemie bilden; eine solche Deutung wird allerdings in diesen Fällen erst retrospectiv möglich sein, und die Entwicklung von Pseudoleukaemie mit typischer Lymphocytose aus derartigen Lymphomatosen mit normalem Blutbefund darf nicht das Recht geben, im concreten Falle bereits im Stadium der generalisierten Lymphome ohne weiteres die Diagnose „Pseudoleukaemie“ auszusprechen. Es ist dieses Stadium vielmehr ebenso als Vorläufer, eventuell auch als ursächliches Moment aufzufassen, wie wir es noch von Affectionen anderer Organe (Tonsillen, Haut) kennen lernen werden.

Der schwachlymphatische Blutbefund bleibt häufig lange Zeit unverändert. Der Tod ereilt den Kranken meistens, ohne dass jemals die Gesamt-Leukocytenzahl wesentlich erhöht war. Oft aber tritt kurze Zeit vor dem Tode eine rapide Vermehrung der weissen Blutkörperchen ein, so wie wir es auch bei der acuten Leukaemie in einigen Fällen sub finem vitae gesehen haben, zugleich mit rapidem Fortschreiten der übrigen Symptome (diese Fälle liegen der oft geäusserten Ansicht zu Grunde, dass die Pseudoleukaemie ein aleukaemisches Vorstadium der lymphatischen Leukaemie sei). Nur sehr selten ist bisher der allmähliche Übergang in langdauernde lymphatische Leukaemie constatiert worden (Askanazy: vor $2^1/_2$ Jahren Pseudoleukaemie; seit $1^1/_2$ Jahren bei wiederholten Blutuntersuchungen stets lymphatische Leukaemie hohen Grades; Fälle von Lymphodermia perniciosa).

Die Localisation des pseudoleukaemischen Processes in den **inneren Organen** und ihre Symptome stimmen mit denen der wahren lymphatischen Leukaemie in jeder Beziehung überein. Noch häufiger als bei der lymphatischen Leukaemie sind die dort beschriebenen urticariellen Affectionen der Haut. Die lymphatischen Tumoren der Haut kommen in völlig identischer Weise vor (Pfeiffer, dessen Fall sogar

mit Rücksicht auf die seltene Localisation der Lymphome in der Mammagegend einem leukaemischen Falle von Malherbe und Monnier identisch ist). Auch die Vorstadien der Lymphodermia perniciosa (Kaposi), die Érythrodermie mycosique der französischen Autoren, die in voller Ausbildung mit hochgradiger lymphatischer Leukaemie verläuft, sind nicht selten mit einer nur relativen Lymphocytose verbunden, wie sie für die Pseudoleukaemie charakteristisch ist. Diese universellen Erythrodermien, welche von ihren Anfangsstadien an bekannt sind, in denen noch keine auch noch so geringe Blutveränderung vorhanden ist, bilden gewissermassen alymphaemische Vorstadien der Pseudoleukaemie und stellen insofern Analoga zu den multiplen Lymphomen ohne Blutveränderung dar. Aus beiden kann sich eine Pseudoleukaemie entwickeln; aber sowenig jede generalisierte Lymphomatose an und für sich identisch mit Pseudoleukaemie ist oder ohne Ausnahme in Pseudoleukaemie übergehen muss, so wenig darf man beim Bestand einer allgemeinen Erythrodermie ohne lymphaemischen Blutbefund mit Sicherheit den Ausbruch einer Pseudoleukaemie (resp. Lymphodermia perniciosa) erwarten. Die zu Grunde liegende Krankheit mag eine ganz andere sein (universelle Psoriasis, universeller Lichen ruber, Arzneiexantheme verschiedener Art), die an und für sich gar keine Verwandtschaft, gar keine Beziehungen zur Pseudoleukaemie hat, und die nur die gleichen prodromalen Symptome hervorruft. Ob die hier besprochene Affection der Haut ein Leiden ist, das in seinem ganzen Verlaufe vom urticariellen oder ekzemartigen Anfang bis zur Leukaemie und Tumorbildung als eine Krankheitsentität aufgefasst werden muss, oder ob zu einer beliebigen universellen Dermatitis von längerem Bestande gelegentlich die Pseudoleukaemie als Complication hinzukommt, um dann eventuell noch in wahre lymphatische Leukaemie überzugehen, ist eine Frage, zu deren Entscheidung unsere bisherigen Kenntnisse nicht ausreichen.

Der **Verlauf** der Pseudoleukaemie ist meistens langsam und ohne stürmische Zwischenfälle. Die Drüsen halten sich oft in gleicher Grösse monate- und jahrelang, nehmen zuweilen sogar, teils ohne besondere Behandlung, teils infolge der Therapie, zeitweise an Volumen ab. Der Blutbefund erhält sich mit leichten Schwankungen auf gleicher Höhe; er überschreitet der Regel nach nicht die bereits genannten Grenzen von $W : R = {}^1/_{200}$ bis ${}^1/_{100}$ und bessert sich sogar zeitweise ein wenig. Zuweilen findet aber wie mit einem Schlag (Trousseau) eine universelle Ausbreitung der bis dahin meist in der Halsregion localisierten Lymphdrüsen statt, in ganz derselben Weise, wie wir es bei der lymphatischen Leukaemie bereits gesehen haben.

Fieber gehört nicht zu den häufigeren Vorkommnissen bei der Pseudoleukaemie. Über die eigentümliche pseudoleukaemieartige Affec-

tion, welche als chronisches Rückfallsfieber beschrieben ist, wird bei der Besprechung der Diagnose Näheres gesagt werden.

Die Arten des **Todes**eintrittes gleichen vollkommen den bei der lymphatischen Leukaemie aufgezählten. Entweder führen intercurrente Leiden den Tod herbei, ehe die Pseudoleukaemie selbst das Leben bedroht, oder (und zwar häufiger als bei der Leukaemie) endet das Leben infolge der Atembehinderung durch die kolossalen Tumoren an den Seiten der Luftwege. Das Leiden selbst führt, wenn das Leben nicht auf die erwähnten Weisen vorzeitig beendet wird, in langsamem Verlauf durch Kachexie zum Tode, oder durch Übergang in ein fast ausnahmslos **acutes Leukaemie**stadium.

Indessen ist bei dieser Form lymphaemischer Neubildungen der Verlauf nicht so absolut hoffnungslos wie bei der Leukaemie. Wir sind in einer gewissen Anzahl von Fällen imstande, durch energische Arsenbehandlung das Leiden zum Stillstand, ja sogar oft für lange Zeit zum Rückgang zu bringen. Ob bei wirklich ausgebildeter Pseudoleukaemie aber eine völlige, andauernde Heilung möglich ist, steht noch nicht sicher fest.

b) Pathologische Anatomie.

Der **Obductionsbefund** weicher pseudoleukaemischer Lymphome gleicht in jeder Beziehung dem bei der lymphatischen Leukaemie beschriebenen. Während wir bei dieser weichen Form nur eine allgemeine Hyperplasie des Parenchyms gesehen haben, finden wir als diametralen Gegensatz dazu bei der **harten** Form einen Bau, in dem die Vermehrung des bindegewebigen Stromas in den Vordergrund tritt. Die scharfe Abgrenzung dieser Form gegen ähnliche klinische Processe (namentlich Tuberculose) ist in den letzten Jahren, wie wir noch bei Besprechung der Diagnose des Genaueren sehen werden, einigermassen unsicher geworden, da auf die Fälle der älteren Litteratur, welche das Hauptcontingent für das Studium der pathologischen Anatomie darbieten, nicht das zur Zeit notwendig gewordene kritische Mass angewendet werden kann.

Diese Drüsen sind ebenfalls rundlich oder oval, gegen einander abgeflacht, derb, vom Finger nicht eindrückbar, ja vom Messer oft nur schwer und knirschend schneidbar. Ihre Schnittfläche ist graulichweiss bis gelb, trocken, nicht hervorquellend, oft gleichmässig fibrös oder nur von weissgelblichen dicken Strängen durchzogen, zuweilen in rundliche Herde abgeteilt.

Die **Milz** zeichnet sich häufig durch ausserordentliche Grösse aus, wie sie kaum jemals bei der wahren lymphatischen Leukaemie erreicht wird. Sie ist in allen Durchmessern vergrössert und stellt so eine Riesen-

milz unter Erhaltung der normalen Gestalt dar. In der Zusammensetzung sind diese pseudoleukaemischen Milzen den lymphatisch-leukaemischen völlig gleich. Diese grossen Milzen sind äusserst hart, meist dicht durchsetzt mit sehr derben, weisslichen, in leichtem Grade durchscheinenden, runden oder länglichen, zum Teile zusammenfliessenden, gefässdurchzogenen Knötchen, die den vergrösserten Follikeln entsprechen, und zwischen denen noch Reste der braunroten Milzpulpa als verschieden breite Streifen liegen (Langhans).

Das **Knochenmark** ist noch nicht so regelmässig in den Bereich der Betrachtung gezogen worden, wie es seine Wichtigkeit erforderte. Jedenfalls wird es häufig und in genau derselben Weise verändert gefunden wie bei der ausgesprochenen lymphatischen Leukaemie. Den eigentümlichen Knochenbefund, welchen die multiplen Myelome und ihre osteosclerotische Abart darbietet, werden wir bei der Besprechung der differentiell-diagnostisch in Betracht kommenden Affectionen beschreiben, da die einfache Hinzurechnung auch nur eines Teiles dieser Fälle zur Pseudoleukaemie (als eine im Knochen localisierte Abart) nicht ohne weiteres angeht.

Der **histologische Bau** der pseudoleukaemischen Neubildungen entspricht völlig dem der lymphatischen Leukaemie. In exstirpierten Drüsen (Goldmann, Fischer) findet man die Anordnung der normalen Lymphdrüse mit grosszelligem Keimcentrum und kleinzelliger peripherischer Schicht noch erhalten, ganz wie Bizozzero es für die Leukaemie beschrieben hat. Von Goldmann ist das Vorkommen reichlicher Anhäufungen eosinophiler Zellen gesehen worden, ein Befund, der aber nicht charakteristisch zu sein scheint, sondern auch in andersgearteten Lymphomen bekannt (Fischer) und bei der Pseudoleukaemie bei weitem nicht constant ist.

Die parenchymatösen Bestandteile der harten Form sind gleichfalls Lymphocyten; neben ihnen finden sich, wie bereits Langhans hervorgehoben hat, in diesen Lymphomen vielkernige Zellen mit gleichmässig durch den Zellleib verteilten Kernen. Diese zelligen Bestandteile treten mehr oder minder zurück gegen das bindegewebige Stroma, das, zu derben, fibrösen Faserzügen entwickelt, die lymphatischen Partieen stellenweise bis auf geringe Reste erdrücken kann. Bis zu diesen sclerotischen Formen bestehen alle Übergänge in den verschiedenen Fällen, und verschiedene Stadien können sogar in den Drüsen eines und desselben Falles gemischt vorkommen.

Wo regressive Metamorphosen in den pseudoleukaemischen Neubildungen (ganz besonders in den Lymphdrüsen) beschrieben sind, muss die Diagnose zweifelhaft erscheinen. Es dürfte daselbst eine genaue

Nachforschung von nöten sein, ob es sich nicht um jene tumorartige Tuberculose (Sternberg) oder um eine Mischung mit Tuberculose (Fischer) handelt.

c) Ätiologie.

Betreffs des Erregers der Pseudoleukaemie ist unser Wissen nicht grösser als bei der lymphatischen Leukaemie. So vielfach das Leiden als ein durch Infectionsträger erzeugtes bezeichnet und so häufig bei ihm Mikroorganismen gefunden oder durch Einimpfung der lymphatischen Neubildungen in den Tierkörper Tumoren erzeugt worden sind (Roux und Lannois, Delbet), fehlt doch ein überzeugender Beweis, zumal die Wahrscheinlichkeit gross ist, dass es bei den positiven Impfexperimenten sich um Tuberculose gehandelt hat.[1])

Als Einleitung der Krankheit wurden seit Trousseau locale Affectionen lymphatischer Organe, namentlich im Bereich des Kopfes (besonders Tonsillarschwellungen und Abscesse) bezeichnet, nach deren operativer Behandlung (blutige Mandel- und Drüsenexstirpation) nicht selten („wie durch einen Peitschenschlag, der den Keim erweckt", Rudler) die plötzliche Überschüttung des Körpers mit Lymphomen einsetzt.

Als weiterer Vorläufer wird eine grosse Zahl von Infectionskrankheiten genannt: Malaria (häufig), Typhus, Syphilis (Peter), Masern, Scharlach, Bienenstich (Billroth). Ein familiäres Vorkommen, welches bei Casati (10jähr. Mädchen, dessen Vater und Grossmutter), Biermer (2 Schwestern im Alter von 3 und 4 Jahren), Eichhorst (12jähr. Sohn und dessen Vater), Orthner (2 Schwestern, die Affection der einen aber nicht differentialdiagnostisch ganz gesichert), Croq fils (Mutter und Kind), Senator (2 Zwillingsschwestern) notiert ist, wird gleichfalls für die infectiöse Natur ins Feld geführt (Pawlowsky, Rudler).

Die Prädisposition des männlichen Geschlechts ist ausgesprochen, nicht so sehr die einer engeren Altersgrenze (zwischen 20 und 40 Jahren), Punkte, auf welche wir bereits bei der Ätiologie eingegangen sind.

Namentlich in dieser Frage wird eine Klarheit erst dann geschaffen werden, wenn die Diagnose mit derjenigen Präcision aufgestellt wird,

---

[1]) Delbet macht diese Annahme sogar zur Sicherheit, wenn er sagt (cit. nach Rudler): „Klinisch handelt es sich darum, die Natur einer Krankheit festzustellen, deren Symptomencomplex fixiert ist. Wenn wir Fälle finden, wo alle charakteristischen Symptome vereint sind: allgemeine Drüsenvergrösserung, Leukocytose, eigenartige Cachexie, so müssen wir diese Befunde zur Diagnose Lymphadenom zusammenfassen. Und wenn die bakteriologische Untersuchung und der Tierversuch beweist, dass es sich um Tuberculose handelt, so müssen wir logisch schliessen, dass gewisse Fälle von Lymphadenom tuberculöser Natur sind."

welche unsere heutigen Kenntnisse uns auszuüben ermöglichen. Leider ist bisher eine genaue Abtrennung von den klinisch ähnlichen Formen bei weitem nicht in allen bekanntgegebenen Fällen möglich.

d) Diagnose.

Der Begriff der Pseudoleukaemie ist von jeher einer der umstrittensten gewesen, und erst die neueste Zeit beginnt Klarheit über dieses dunkle Symptomenbild zu bringen. Von jeher hat Virchow die Ansicht verfochten, dass unter der Bezeichnung Pseudoleukaemie nichts als eine Zusammenstellung mehrerer Krankheiten von ganz verschiedener Art zu verstehen sei.

Unter den vielen Synonyma, mit welchen diese Krankheit im ganzen oder einzelne besondere Formen bezeichnet werden, befinden sich einige, welche wir als gesonderte Begriffe differentielldiagnostisch müssen abzugrenzen suchen. Dahin gehören neben einer grossen Abteilung der malignen Lymphome (d. h. den Fällen, welche unter das Gebiet der Lymphosarkomatosis Kundrats fallen):

die Anaemia splenica (Strümpell),
die Anaemia pseudoleucaemica infantium (v. Jacksch),
das chronische Rückfallsfieber (Ebstein),
die multiplen Myelome (Rusticky).

Bereits in der Einleitung, und seitdem im Verlaufe unserer Ausführungen zu wiederholten Malen, haben wir die Ansicht ausgesprochen, dass als Pseudoleukaemie nur Fälle bezeichnet werden dürfen, welche lymphadenoide Tumoren und eine relative Vermehrung der Lymphocyten im Blute aufweisen, dass aber ein Fall, welcher neben Lymphomen keine Blutveränderung dieser Art besitzt, nicht ohne weiteres als Pseudoleukaemie angesehen werden darf.

Es muss daher von vornherein betont werden, dass

1. betreffs der Zellneubildungen nur lymphadenoide Anhäufungen, welche in jeder Beziehung den lymphatisch-leukaemischen gleichen, gefunden werden müssen, und dass jeder andere pathologisch-anatomische Befund uns zwingt, den Fall aus der Pseudoleukaemiegruppe auszuschliessen;

2. betreffs des Blutbefundes eine procentuale Vermehrung der Lymphocyten unter den weissen Blutkörperchen insgesamt constatiert werden muss, während die Verhältniszahl W : R nicht grösser als $^1/_{200}$ bis $^1/_{100}$ sein darf.

Wir müssen da vor allem eine grosse Zahl von Fällen mit unveränderter Blutmischung absondern, deren Tumoren sich als eine eigentümliche Form von Tuberculose herausgestellt haben.

Unter den Fällen lymphatischer Tumoren der älteren Litteratur sind bereits eine Anzahl verzeichnet, die den Rahmen der einfachen Ansammlung lymphatischer Zellen zu überschreiten schienen, namentlich in der Weise, dass regressive Veränderungen (Verkäsung, andersartige Nekrose) oder heterogene Zellbildungen (namentlich mehrkernige Zellen und typische Langhans'sche Riesenzellen) den einfachen Bau des Lymphoms, die gleichmässige Lagerung (meist kleiner) Lymphocyten ersetzten. Eine Reihe von diesen Fällen gehört zu denen, auf welche der neue Krankheitsbegriff basiert wurde (Wunderlich); sie ermöglichten den von Wunderlich und später von Billroth angedeuteten Gedanken, dass es sich hier um scrophulöse Veränderungen handeln möge.

Nun sind im Laufe des letzten Jahrzehnts Fälle beschrieben worden, in denen teils durch den Tierversuch, teils durch histologische und bakteriologische Untersuchung in den vergrösserten lymphatischen Organen tuberculöse Veränderungen nachgewiesen wurden. Im Laufe der Jahre mehrten sich diese auf genauester Untersuchung basierten Befunde, und heute wissen wir, dass eine grosse Zahl der klinisch und bei der Section als malignes Lymphom angesprochenen Fälle nicht nur mit Tuberculose verbunden sind (Fischer), sondern eine reine tuberculöse Erkrankung darstellen (Sternberg). Die Form der Lymphdrüsentuberculose, welche zur Verwechslung mit Pseudoleukaemie führen kann, trägt gewisse Eigentümlichkeiten. Der typische Bau des Tuberkels wird meistens vermisst. Es finden sich mehr diffuse Anhäufungen grosser, endothelähnlicher Zellen, zwischen denen spärlich Tuberkelbacillen nachgewiesen werden können. In weiterer Ausbildung dieser pathologischen Gewebsformation tritt ausgedehnte Verkäsung ein, an deren Rand sich nun Riesenzellen und Tuberkelbacillen in grösserer Menge ansammeln. Neben dieser „tuberculösen grosszelligen Gewebshyperplasie“ (Ziegler) bestehen zuweilen sehr erhebliche Bezirke rein hyperplastischen lymphatischen Gewebes. Viel seltener ist eine der sonst als typisch bekannten Tuberkelbildung gleichende Epithelioidzellenansammlung mit Lymphocytenwall und centraler Riesenzellbildung und Verkäsung.

Die Frage, ob es sich hier stets um eine Tuberculose handle, wird erst durch eine bedeutende Vermehrung des nutzbaren Materiales entschieden werden können. Die Thatsache, dass, je genauer die Untersuchung mit allen Hilfsmitteln moderner Technik vorgenommen wurde, desto häufiger die tuberculöse Natur durch Bacillenfund und Tierexperiment erwiesen wurde, spricht sehr für die ausserordentliche Häufigkeit der Tuberculose in diesen Fällen. Bedeutend schwerer noch dürfte die Beantwortung der Frage sein, ob es sich hier um eine reine Tuberculose handelt (wie Sternberg bewiesen zu haben glaubt) oder nur um eine Complication mit Tuberculose oder gar um eine Mischung mit

einer anderweitigen Geschwulstbildung (Sarkom, Ricker). Über die Reinheit der Tuberculose zu entscheiden sind wir nach der immerhin noch geringen Menge des Materials, welches in jeder Beziehung brauchbar ist, nicht in der Lage. Neuere Untersuchungen werden unsere besonders durch Sternberg zu einem neuen Gesichtspunkte vorgerückten Anschauungen begründen und vertiefen müssen.

Weniger exact wird die Unterscheidung von jenen anderen, oben bereits aufgeführten Symptomencomplexen sein können, weil wir bei ihnen nicht die aetiologischen Momente in Betracht ziehen können, welche uns bei der Ausscheidung der Tuberculose stützten.

1. Anaemia pseudoleucaemica infantium (v. Jacksch) s. Anaemia splenica englischer Autoren s. pseudoperniciöse Anaemie der Kinder (Ehrlich). Diese Affection besteht in einer hochgradigen Anaemie, für die ein an die perniciöse Anaemie erinnernder Blutbefund charakteristisch zu sein scheint: Vorkommen von kernhaltigen roten Blutkörperchen (Megaloblasten und Normoblasten) bei Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen; oft starke Vermehrung der Leukocyten und Auftreten von Myelocyten (Ehrlich, Engel, der Blutbefund des angeblichen Leukaemiefalles von Bloch und Hirschfeld [cf. S. 17] gleicht dem für a. ps. i. typischen). Leider fehlen in den meisten Beschreibungen dieser Krankheit die genaueren Angaben über den Blutbefund (Symes, Hochsinger, Referate über die Anaemie der Kinder von Fischl und Siegert; Henoch will keine genaue Unterscheidung auf den Blutbefund basiert, welche Art der Darstellung er als Wechsel auf die Zukunft bezeichnet), und wir sind auf die Krankheitsumgrenzung mit Hilfe der übrigen klinischen Symptome angewiesen. Die Krankheit befällt junge Kinder, der Regel nach vom letzten Viertel des ersten bis zur Hälfte des zweiten Lebensjahres. Sie endet entweder mit dem Tode oder geht nach monatelangem Bestande in Heilung aus. Ihr hervorstechendstes Charakteristicum ist eine (zuweilen hochgradige) harte, glatte, oft durch die abgemagerten Bauchdecken hindurch sichtbare Milzschwellung, auf welche bereits 1849 Battersby aufmerksam gemacht hat. Die Leber ist — zum Unterschiede von dem fast regelmässig bei Leukaemie so kleiner Kinder sehr hochgradigen Lebertumor — nicht so stark vergrössert und behält ihren scharfen Unterrand (v. Jacksch). Die Anaemie documentiert sich durch die blasse und gedunsene Haut, die im Gesichte sehr häufig teils einen diffusen schwefelgelben Ton, teils mehr circumscripte gelbe Infiltrate aufweist (Symes), sowie durch den Blutbefund mit Verminderung der roten und oft starker Vermehrung der weissen Blutkörperchen. Dazu kommen Blutungen in der Haut, der Nasenschleimhaut, im Munde und im Darme.

Weitere Untersuchungen müssen ergeben, ob der oben geschilderte Blutbefund einzelner Fälle (Vorkommen von Megaloblasten und Myelocytenvermehrung) eine constante Erscheinung dieses Leidens ist, welche dann die Unterscheidung von ausgesprochenen Fällen lymphatischer Leukaemie relativ leicht machen würde. Das übrige klinische Bild bietet weder eine genügende Präcision für die differentielle Diagnose gegenüber der Leukaemie, noch einer Reihe anderer anaemischen Zustände des Kindesalters dar. Im kindlichen Alter haben hochgradige Leukocytosen, wie sie bei dieser Affection vorkommen können, anscheinend nicht dieselbe Bedeutung wie beim erwachsenen Menschen (v. Jacksch); das Überwiegen der Lymphocyten ist beim Kinde schon im normalen Blute als die Regel anzusehen (Loos, Engel). Mit Rücksicht auf diese Unsicherheit in der Beurteilung des Blutbefundes im Kindesalter werden nur die wenigen mit den Methoden moderner Bluthistologie untersuchten Fälle uns ein sicheres Urteil über die Beziehungen dieser Krankheit zur Leukaemie zu fällen erlauben.

Ganz besondere Schwierigkeiten bereitet das häufige Auftreten dieser Krankheit bei syphilitischen Kindern, deren Grundleiden ganz dieselben Symptome (diffuse hereditär-syphilitische Hautinfiltration [Hochsinger], starken Milz- und mässigen Lebertumor, hochgradige Anaemie) und einen sowohl der Anaemia pseudoleukaemica infantium, als der wirklichen Leukaemie sehr ähnlichen pathologisch-anatomischen (Rundzelleninfiltration der parenchymatösen Organe) und Blutbefund (kernhaltige rote Blutkörperchen, Loos, Lymphocytose, Engel) erzeugen kann. Auch die specifische Therapie vermag in diesen Fällen häufig keine Entscheidung zu bringen, da einerseits nicht immer die Quecksilber- und Jodbehandlung zur Heilung führt und andererseits die Krankheit gar nicht selten ohne Anwendung dieser specifischen Mittel einen günstigen Ausgang nimmt.

Eine grössere Zahl genau nach allen Anforderungen pathologisch-anatomischer und bluthistologischer Diagnostik untersuchter und vor allem mit dem normalen Verhalten verglichener Fälle wird auch in diesem Gebiete voraussichtlich zur erforderlichen Klarheit leiten.

2. Anaemia splenica (Strümpell). Noch weniger exact als unsere Aussagen über das Verhältnis der Anaemia pseudoleukaemica infantium zur lymphatischen Leukaemie sein konnten wegen des Mangels genügender Kenntnisse des normalen Verhaltens und wegen nicht ausreichenden Materials genau bearbeiteter Krankheitsfälle, vermögen wir die Beziehungen der von Strümpell als Anaemia splenica beschriebenen Erkrankung der Erwachsenen zur Pseudoleukaemie und lymphatischen Leukaemie zu präcisieren. Bei der Seltenheit der Krankheit fehlt uns ein genügendes, namentlich auf seinen Blutbefund genau untersuchtes Material, welches

einer sicheren Beurteilung als Grundlage dienen könnte. Die Krankheit wird teils zu den schweren, essentiellen Anaemieen gerechnet, teils als lienale Pseudoleukaemie bezeichnet. Sie kennzeichnet sich, neben den Erscheinungen von Seiten der Milzschwellung, durch hochgradige Anaemie, welche sich im Blutbefunde als Oligochromaemie und Oligocythaemie, zuweilen mit leichter Leukocytose, ausdrückt. Besonders hervorgehoben wird der nicht selten (in der Art der perniciösen Anaemie) anfallsweise Verlauf dieser Affection, bei dem Zeiten stärkster Anaemie und Zunahme des Milztumors mit erheblichen und langdauernden Remissionen wechseln (cf. Heft 2 dieses Teiles). Was die Bezeichnung als lienale Pseudoleukaemie betrifft, so müssen wir uns gegen ihn in derselben Weise und aus denselben Gründen wenden wie gegen die Bezeichnung einer Leukaemieform als lienale Leukaemie. Wie wir bei den Leukaemiearten den Namen nicht nach den am stärksten befallenen Organen wählen dürfen, sondern nach der Art ihrer Veränderung, so müssen wir auch bei einer Einteilung des Begriffes der Pseudoleukaemie verfahren. Bisher sind sichere Fälle dieser Anaemie mit Lymphocytenvermehrung bekannt geworden, aber keine Fälle dieser Art mit Myelocytenvermehrung; und wie wir die Fälle von generalisierter Lymphombildung mit Lymphocytose als der lymphatischen Leukaemie nahe verwandt hingestellt haben, so müssen wir es auch bei dieser Anaemia splenica mit Lymphocytose thun. Eine weitere Anzahl von Fällen dürfte wiederum in das Gebiet der Tuberculose zu rechnen sein, und nicht selten scheinen diese nur Milztumor darbietenden Fälle zum Lymphosarkom zu gehören, auf welches wir alsbald näher eingehen werden. Neuere genaue pathologisch-histologische Untersuchungen sind in diesem Gebiete erforderlich und lassen eine Klärung der zur Zeit noch bestehenden Zweifel und Unsicherheiten erhoffen.

3. Chronisches Rückfallsfieber (Ebstein). Unter diesem Namen wird eine Krankheit beschrieben, die genau nach dem von Pel zuerst als eine besondere, allerdings auch vorher schon bekannte (Gowers, Murchison) Form der Pseudoleukaemie geschilderten Bilde verläuft; das Charakteristicum dieser Affection ist der regelmässige Wechsel von Fieberperioden und fieberlosen Zeiträumen, deren Dauer zwischen einer und drei Wochen, zuweilen auch noch kürzerer Zeit, schwankt. Zugleich besteht ein klinisch nachweisbarer und oft mit den Fieberperioden zu- und abnehmender Milztumor, seltener Lymphome und anders localisierte sarkomartige Rundzellengeschwülste. Der anatomische Befund wird häufig als Lymphosarkom oder Hodgkins Krankheit gedeutet. Er scheint jedenfalls vorzugsweise eine in irgendwelchen lymphoiden Organen (Drüsen, Milz, Knochenmark) gelegene maligne Geschwulst (Hammer, Sarkom, doch vgl. über die Auffassung dieses Falles das unter multiple Myelome Gesagte)

darzustellen. Erschwert wird die Beurteilung dieser Fälle durch das Vorkommen von ganz ähnlichen, die in Genesung enden und durch den oft zweifellosen Anschluss an schwere Malaria (van der Scheer), bei welcher ja gar nicht selten die für Malaria sonst typische Chininwirkung versagt und das Arsen allein Heilerfolge aufweist, gerade wie bei der Pseudoleukaemie. Ein ähnlicher recurrierender Fiebertypus ist zuweilen bei anderen malignen Geschwülsten beobachtet worden (Hampeln, Kast) und nur auf das schubweise Wachsen dieser Bildungen zu beziehen; ferner ist auch bei den zur Pseudoleukaemie gerechneten Fällen der Befund nicht immer rein lymphadenoid (Spindel- und Epithelioidzellentumoren, Schottelius in Völckers Fall), was in Verbindung mit der (allerdings vielleicht zufälligen) Combination einer lange vorher bestehenden Hauttuberculose (Hanser) den von Sternberg und früher schon von Askanazy ausgesprochenen Gedanken nahelegt, es möge sich hier oft um die bereits beschriebenen, Pseudoleukaemie simulierenden, eigentümlichen tuberculösen Lymphome handeln. Die Erklärung des Krankheitsbildes als einer Modification der Pseudoleukaemie kurzweg ist demnach wohl noch nicht als ausreichend anzusehen. Ob es gestattet ist, die Fälle von Pseudoleukaemie mit intermittierendem Fieber nach klinischen Symptomen als ein besonderes Krankheitsbild für sich zu betrachten, müssen weitere Forschungen ergeben. Sowohl die pathologisch-anatomische, als auch die bluthistologische Beschreibung ist in fast allen Fällen noch nicht hinreichend genau, um eine Entscheidung über ihre systematische Stellung zu treffen.

4. Lymphosarkomatosis. Zu ernsten Schwierigkeiten in der Diagnose vermag eine Affection zu führen, welche schon seit der Erkennung aller dieser lymphatischen Processe bekannt ist, aber erst wieder von Kundrat schärfer hervorgehoben und zur Pseudoleukaemie in Gegensatz gebracht worden ist. Diese mit dem alten, aber in veränderter und verengter Bedeutung gebrauchten Namen Lymphosarkom benannte Affection nimmt, wie die Formen der generalisierten Lymphombildungen, ihren Ausgang von lymphatischen Organen, dem Keimgewebe der Lymphdrüsen, den Milzfollikeln oder irgend einer anderen präformierten Ansammlung von Lymphocyten (vornehmlich, wie alle diese lymphatischen Neubildungen, im Gebiet des Kopfes, Rachenschleimhaut mit Tonsillen und Balgdrüsen). Ein grosser Teil dieser Lymphosarkome sensu strictiori werden nie mit pseudoleukaemischen Neubildungen verwechselt werden können, da sie als circumscripte Tumoren mit früheintretender Ulceration sich darstellen, so besonders an der Schleimhaut des Mundes und der oberen Luftwege (Störk), während die pseudoleukaemischen Neubildungen, genau wie die lymphatisch-leukaemischen, nie zum primären Zerfall gelangen.

Unüberwindlichen Schwierigkeiten können wir aber lange Zeit hindurch bei den häufigen Fällen begegnen, wo die Neubildung ihren Ausgang in den Lymphdrüsen (und auch hier wieder mit Vorliebe am Halse) nimmt, und in den seltenen Fällen, wo die Milz allein ergriffen scheint und zuweilen zu kolossaler Grösse heranwächst (Türck). Einen durchgreifenden Unterschied zwischen Pseudoleukaemie und diesem Lymphosarkom ergiebt aber der einem malignen Tumor ähnliche Verlauf der letzteren Erkrankung.

Wir lernten die Pseudoleukaemie und die lymphatische Leukaemie als verallgemeinerte Lymphombildungen kennen, deren Localisation in abgekapselten Organen (besonders Lymphdrüsen) in der Art eines gutartigen Tumors niemals die vorgebildeten Grenzen überschreitet und durch ihre eigene Vergrösserung das Nachbargewebe nur zur Seite drängt und comprimiert, ohne es zu zerstören; die Ausbreitungsart finden wir nicht der Dissemination oder Metastasenbildung der bösartigen Geschwülste vergleichbar; vielmehr war hier die generalisierte Lymphombildung als Hyperplasie schon normalvorhandenen Gewebes an den Stellen aufzufassen, wohin — ganz allgemein gesprochen — der specifische Reiz kam. Im Gegensatze dazu haben wir beim Lymphosarkom einen localen Process vor uns, der in der Art eines malignen Tumors einerseits rücksichtslos alle Gebilde in seiner Umgebung zu durchbrechen vermag und andererseits vom primären Sitz aus sich weiterhin im Körper auf der Bahn der Lymphgefässe ausbreitet. Da die Dissemination allmählich, von einer Drüsengruppe zur nächsten, vor sich geht und sich wie der primäre Tumor ausschliesslich im lymphatischen Apparat (Drüsen, Lymphfollikel, sonstige Ansammlungen lymphadenoiden Gewebes) localisiert, ergeben sich auch bei dieser Krankheit multiple lymphatische Tumoren wie bei Leukaemie und Pseudoleukaemie. Da hierbei nicht die ältesten Herde auch die grössten zu sein brauchen, können weit entfernt vom primären Herd grosse Tumoren sich finden, nur durch eine Kette ganz kleiner continuierlich mit der primären Geschwulst verbunden. Meistens aber sind von den primären Tumoren aus in allmählicher Grössenabnahme die secundären Geschwülste durch den Körper verbreitet und die weitest entfernten zugleich die kleinsten (Kundrat).

Wenn die Malignität des Processes durch sein schrankenloses Wuchern sich dargethan hat, ist die Entscheidung, ob Lymphosarkom, ob Leukaemie oder Pseudoleukaemie, schon durch den äusseren Aspect leicht. Solange die Lymphdrüsentumoren dieser Krankheit aber nicht durch das Hinauswuchern durch ihre Kapsel unter einander und mit der Umgebung sich verlöten, ist die Unterscheidung von den pseudoleukaemischen und leukaemischen Lymphomen durch die blosse klinische Untersuchung der Organe unmöglich. Zuweilen wird ein zugleich vorhandenes

Lymphosarkom der benachbarten Schleimhäute (besonders des Rachens) eine sichere Diagnose erlauben. Im übrigen müssen wir wiederum für die Entscheidung am Krankenbett auf den Blutbefund recurrieren, welcher bei der Leukaemie und der Pseudoleukaemie uns eine Lymphocytenvermehrung darbietet, beim Lymphosarkom aber entweder normale Zahlen oder, in den meisten Fällen, eine — zuweilen extreme — Lymphocytenverminderung (Reinbach, Türck, cf. Heft 1 dieses Teiles, S. 67 f.).

Somit wird wohl auch hier, bei unvermischten Fällen der einen oder der anderen Affection, vornehmlich nach dem Blutbefund, stets eine sichere Angabe möglich sein, ob es sich in einem bestimmten Falle um Leukaemie handelt oder nicht; ob bei Nichtvorhandensein der charakteristischen Lymphocytose ein Lymphosarkom oder eine andere Art der bereits besprochenen Lymphome, namentlich jene eigenartigen tuberculösen Lymphdrüsengeschwülste vorliegen, darüber kann erst die anatomische Untersuchung der Tumoren selbst Klarheit verschaffen.

Nur in einem Falle wird uns die Bluthistologie im Stiche lassen, dann nämlich, wenn auf eine ursprüngliche Lymphomatose lymphaemischer Natur (meistens in der Form der Pseudoleukaemie mit unverändertem Zahlenverhältnis der roten zu den weissen Blutkörperchen) sich ein Lymphosarkom aufgepfropft hat, eine Combination, welche nicht so selten beobachtet wird, und welche zur Anschauung vom genetischen Zusammenhang dieser beiden pathologischen Vorgänge führte, in der Art, wie aus gutartigen Geschwülsten bösartige desselben Keimblattes zu entstehen vermögen (Türck). Dann kann, wenn die klinischen Gründe nicht genügen, wieder nur die mikroskopische Untersuchung der befallenen Organe die Entscheidung bringen. Während bei pseudoleukaemischen Lymphomen die Kapsel stets respectiert wird und etwa nach aussen von ihr vorhandene Lymphzellenanhäufungen nicht metastasisch, sondern stets aus den daselbst ab origine lagernden, in derselben Weise wie alle anderen lymphatischen Organe gewucherten adenoiden Knötchen sich bilden, durchwächst das Gewebe der Lymphosarkomatosis unaufgehalten die natürlichen Grenzen und durchbricht an beliebigen Stellen die Kapsel. Innerhalb des einzelnen lymphatischen Organs selbst freilich findet auch bei Leukaemie und Pseudoleukaemie, wie wir gesehen haben, häufig eine Confluenz der in der Norm deutlich von einander gesonderten Bildungen (Lymphdrüsen-Rindenknötchen und -Markstränge, Lymphfollikel in der Milz und in den Schleimhäuten) statt, da diese ja nicht durch besondere bindegewebige Hüllen streng von einander geschieden sind und ihre einfache Berührung durch centrifugales Wachstum bereits zur Confluenz führt. Hier vermag dann nur die Anordnung der Elemente und die Gestalt der Zellen den Ausschlag zu geben. Bei der Pseudoleukaemie trifft man ausschliesslich den bei

Besprechung der pathologischen Anatomie geschilderten einfachen Bau des adenoiden Gewebes an, aus mehr oder weniger reichlichem bindegewebigen Reticulum mit eingelagerten gleichmässigen, den kleinen Lymphocyten entsprechenden Rundzellen bestehend; die Tumoren der Lymphosarkomatosis dagegen sind (nach Kundrat) charakterisiert durch unregelmässige Anordnung des Gerüstes und weniger dichte Lagerung und erheblichere Grösse der Zellen.

Es bleibt noch die differentialdiagnostische Besprechung der unter dem Namen der **multiplen Myelome** bekannten Affection übrig, deren Beziehungen zu den lymphaemischen Zuständen ziemlich nahe zu sein scheinen. Ein Symptomenbild, dessen typische Wiederkehr in allen Fällen die Diagnose schon zu Lebzeiten sehr wahrscheinlich macht, charakterisiert dieses Leiden. Unbestimmte Klagen, welche sich später zu Klagen über lebhafte, tiefsitzende Schmerzen (besonders im Rumpf: Brust und Rücken, Nacken, seltener in den Gliedern) verdichten, spontane und Druckempfindlichkeit der Knochen der schmerzenden Teile (Wirbelsäule, Rippen) leiten die Krankheit ein. Im Verlaufe stellen sich oft direct sichtbare Veränderungen der Knochen (Hervortreibungen, Spontanfracturen namentlich an Rippen und Sternum) und indirect, durch das Vornübersinken des Kopfes und kyphotische Biegung der Wirbelsäule, erkennbare Deformitäten ein. Dabei entwickelt sich eine starke Anaemie und vielfache nervöse Störungen, Neuralgieen, motorische und sensible Lähmungen im Gebiete der Hirnnerven (Hypoglossus, Facialis, Senator). Zu diesen Symptomen gesellt sich als charakteristisches Zeichen die Ausscheidung der sogenannten Bence-Jones'schen Albumose durch den Urin, welche wir als ausnahmsweises Vorkommnis bereits bei der lymphatischen Leukaemie kennen gelernt haben (S. 55). Der anatomische Befund besteht in eigenartigen lymphomartigen Tumoren im Mark der Knochen, die meistens zur Rarefication der Compacta (als Grund der erwähnten Fracturen) führten und daher in den ersten Fällen (bereits im Falle von Mc Intyre, bei welchem Bence-Jones seinen Eiweisskörper nachwies) zur Annahme einer Osteomalacie Veranlassung gaben. In seltenen Fällen[1]) endet der Process nicht in einer Auflösung der compacten Knochensubstanz, sondern in einer Osteosklerose, welche die Mark-

---

[1]) Hammers Fall haben wir in dem Abschnitt über das chronische Rückfallsfieber citiert, wo wir die von dem Autor angenommene Erklärung der Tumoren als Sarkome aufführten, eine Auffassung, die nach v. Baumgartens Ausführungen und im Vergleich mit den Fällen von v. Baumgarten (als myelogene Pseudoleukaemie bezeichnet) und Nothnagel (als Lymphadenia ossium benannt) geringere Wahrscheinlichkeit für sich hat als die Annäherung an pseudoleukaemische Vorgänge.

räume bis auf eine ganz geringe, von einem roten, meistens aus Lymphocyten in der Überzahl gebildeten Gewebe erfüllte Reste zum Schwinden bringt. Der Blutbefund zeigt anaemische Symptome, aber keine Vermehrung der weissen Zellen und, in den genau berichteten Fällen, keine relative Lymphocytose. Im übrigen Körper sind nicht selten Lymphome innerer Organe constatiert.

Die meistens locale Lymphombildung, welche die multiplen Myelome darstellt, mit ihrem negativen Blutbefund ist der diffusen lymphoiden Hyperplasie, welche nach der Auffassung Neumanns die Grundlage jeder Leukaemie bilden soll, gegenübergestellt worden; doch ist der von Pappenheim angedeutete Gedanke des Überganges der localisierten in eine vollständige lymphatische Hyperplasie des Marks noch nicht beobachtet.

Leider liegt in keinem der bisher bekannten Fälle ein so genaues Protokoll der histologischen Untersuchung vor, dass die Entscheidung über die Art der (gerade im Knochenmark nur sehr schwer zu beurteilenden und leicht zu verwechselnden) Rundzellen einwandsfrei möglich wäre. Bei der grossen Ähnlichkeit, welche die Vorstufen der wahren Knochenmarkszellgruppe, sowie auch der roten Blutkörperchen mit den Lymphocyten haben, können die verschiedensten histologischen Vorgänge ein ganz ähnliches Aussehen besitzen. Es macht vor allem in dieser Beziehung der Fund Charcot'scher Krystalle in Nothnagels bekanntem Falle von Lymphadenia ossium stutzig, da das Vorkommen dieser Gebilde in lymphatischen Neubildungen zweifellos zu den Ausnahmen gehört (s. beim Chlorom, S. 41).

Wir sind nach unseren Kenntnissen demnach noch nicht so weit, die systematische Stellung der multiplen Myelome oder gewisser Formen dieser Affection zur lymphatischen Pseudoleukaemie genau zu präcisieren. Die Fälle mit normalem Blutbefund werden wir so wenig in dieses Gebiet hineinbeziehen dürfen, wie wir es für die multiplen Lymphome ohne Lymphaemie thun zu dürfen glauben. Vielleicht wird das Experiment, welches bei arteficieller Erzeugung der Albumosurie auch Veränderungen im Knochenmark hervorzurufen vermag (Zuelzer), Aufschlüsse geben.

Erwähnt seien hier die bereits bei der lymphatischen Leukaemie herangezogenen Fälle von symmetrischer Lymphombildung in den Thränendrüsen und den Speicheldrüsen, die Mikulicz als Krankheitstypus hervorgehoben hat. Ihr einfach lymphomatöser Bau und ihre Reaction auf Arsenbehandlung, ihre klinische Ähnlichkeit mit wirklich lymphaemischen Fällen nähern sie der Pseudoleukaemie, die Möglichkeit der Heilung und der ganz normale Blutbefund lassen sie mit den multiplen Lymphdrüsentumoren ohne lymphaemischen Blutbefund, die zuweilen die Vorläufer der Lymphaemie sein können, vergleichen.

Rechnen wir zu den besprochenen Affectionen des lymphatischen Apparates noch die gewöhnlichen grossen tuberculösen Lymphome und die bösartigen Geschwülste der Lymphdrüsen, Carcinommetastasen und Sarkome, hinzu, so haben wir alle überhaupt hier vorkommenden Veränderungen in Betracht gezogen.

Bei der scharfen Unterscheidung, welche wir nach dem Blutbefunde zwischen lymphaemischen und nichtlymphaemischen Zuständen gemacht haben, ist von der Zukunft eine Klarlegung, welche Affectionen aus dem von uns besprochenen Gebiet auszuschliessen seien, mit Sicherheit zu erhoffen.

Weniger scharf ist die Scheidung zwischen Leukaemia lymphatica und Pseudoleukaemie, den beiden einander so nahe verwandten lymphaemischen Krankheiten. Namentlich die Fälle mit den leichten Leukocytenvermehrungen bereiten hier Schwierigkeiten, und nicht so gar selten wird, wie wir in der Einleitung bereits bemerkt haben, mehr der Eindruck, den der Fall auf den Beobachter macht, als irgend welche klinischen Beweisgründe den Ausschlag geben müssen. Im allgemeinen werden wir die zur Verschlechterung des Blutbefundes neigenden Fälle als lymphatische Leukaemie ansprechen dürfen, wogegen milde verlaufende Fälle, auch wenn das Verhältnis W: R nahe an $^1/_{100}$ herangeht, bei langjährig gleichmässigem Verlauf zur Pseudoleukaemie zu rechnen sind.

Für die Unterscheidung von der myeloiden Leukaemie gilt das im vorigen Abschnitt (S. 76) Gesagte auch für die Pseudoleukaemie.

Als Ergebnis müssen wir die Einteilung des alten grossen, unbestimmten, von uns nicht mehr anerkannten Pseudoleukaemiebegriffes in drei Krankheitsarten betrachten:

1. Wirkliche **Pseudoleukaemie.** In diese Classe sind die generalisierten Lymphombildungen mit relativer Lymphocytose zu stellen, welche mit der wahren lymphatischen Leukaemie in eine Gruppe zusammengefasst werden müssen.

2. **Lymphosarkomatosis,** generalisierte Lymphombildung ohne Blutveränderung oder mit Lymphocytenabnahme und mit den Eigenschaften maligner Tumoren.

3. Anderweitige, nicht rein lymphatische Affectionen des Lymphapparates, Tuberculose, maligne Tumoren.

e) Prognose und Therapie.

Bezüglich der Prognose und Therapie lässt sich im allgemeinen nur dasjenige wiederholen, was wir bei der lymphatischen Leukaemie gesagt

haben. Therapeutische Erfolge sind häufiger, ganz besonders bei energischer Arsenikbehandlung, doch auch hier sehen wir selten eine nachhaltigere Wirkung. Indessen können durch die Behandlung doch alle Symptome durch viele Monate und Jahre in Schranken gehalten werden, allerdings ohne dass eine wirkliche Heilung zustande kommt. Wir müssen wiederholen, dass Lymphome, verbunden mit Lymphocytenvermehrung im Blute, die grössten Bedenken bezüglich der Fortdauer des Lebens erregen müssen.

Was die Fälle von generalisierten Lymphombildungen anbetrifft, welche keinen Blutbefund aufweisen, und welche wir daher nicht als pseudoleukaemisch ansehen, so ist die Prognose vollkommen von ihrer Ätiologie abhängig. Ein gewisser Procentsatz dieser Fälle ist, wie wir bereits erörtert haben, als Vorstadium der Pseudoleukaemie anzusehen, sei es nun, dass in gerader Weiterentwicklung die Lymphaemie sich noch einstellt, sei es, dass ihr Übergang in Pseudoleukaemie als eine Complication anzusehen ist. Solche ätiologisch unklaren Lymphome sind der Therapie häufig zugänglich. Nach der Exstirpation nicht allzuverbreiteter Drüsen bleibt häufig ein Recidiv lange oder für immer aus — andererseits soll gerade die Exstirpation zuweilen einen Reiz zur schnelleren Ausbreitung abgeben. Sie verschwinden nicht so selten unter Anwendung von Jodpräparaten, besonders aber werden sie durch die im vorigen Abschnitt beschriebenen Arten der Arseniktherapie günstig beeinflusst, welche lange fortgeführt werden muss und oft nur durch Wechsel von innerer, subcutaner und intraglandulärer Anwendung zum Ziele führt.

Litteratur.

Aran, Arch. gén. de Méd. 1854, T. IV, p. 385, citiert bei Dock.
Askanazy, Über acute Leukaemie und ihre Beziehung zu geschwürigen Processen im Verdauungscanal. Virchows Archiv 1894, Bd. 137, S. 1.
— Tuberculöse Lymphome unter dem Bilde febriler Pseudoleukaemie verlaufend. Zieglers Beitr. z. pathol. Anatomie 1888, Bd. III, S. 913.
— Über die diagnostische Bedeutung der Ausscheidung des Bence-Jones'schen Körpers durch den Harn. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1900, Bd. 68, S. 34.
Barnick, Veränderungen im Kehlkopf und in der Trachea bei Leukaemie. Münchner medic. Wochenschr. 1898, S. 589.
Battersby, Dubl. Quart. Journ. 1849, May, citiert bei Symes.
Baumgarten, Myelogene Pseudoleukaemie mit Ausgang in allgemeine Osteosklerose. Arb. aus dem Gebiete der pathol. Anatomie und Bakter., Bd. II, S. 499.
Beard, The Source of Leucocytes and the true Function of the Thymus. Anat. Aug. 1900, S. 550.
Béhier, Leucémie intestinale, citiert nach Neumann.
Benda, Verhandl. des XV. Congr. f. innere Medicin, Wiesbaden 1897.
Birch-Hirschfeld, Leukaemie. Gerhardt, Handb. der Kinderkrankheiten, 3, 1.
Birk, Petersburger medic. Wochenschr. 1883, 47/48, citiert bei Gradenigo.
Bizzozero, Über die Natur der secundären leukaemischen Neubildungen. Virchows Archiv 1885, Bd. 99, S. 378.
Bloch und Hirschfeld, Zur Kenntnis der Veränderungen am Centralnervensystem bei der Leukaemie. Zeitschr. f. innere Medicin 1900, Bd. 39, S. 32.
Bradford and Shaw, Five cases of acute Leukaemia. Med.-chir. Trans. 1899, 81, p. 343.
Bramwell, Anaemia and some of the diseases of the blood-forming organs and ductless glands. Edinburgh 1899.
Brandenburg, Über die Reaction der Leukocyten auf die Guajactinctur. Münchner med. Wochenschr. 1900, Nr. 6.
— Über die acute lymphatische Leukaemie. Charité-Annalen 1900, Bd. 25.
Brodowski, Centralbl. f. d. med. Wissensch.
Cameron, The influence of Leucaemia upon pregnancy and labor. The internat. Journ. of the med. Sc. 1888, Jan., I, 1, citiert bei Sänger.
Chvostek, citiert bei Gradenigo.
Cohnheim, Ein Fall von Pseudoleukaemie. Virchows Archiv 1865, Bd. 33, S. 451.
Coleman, Case of Hodgkins disease. Dubl. Journ. med. sc. 1899, T. 108, 68.
Mc Crae, Acute leukaemia in childhood. John Hopkins Hosp. Bull. 1899, citiert nach Centralbl. f. innere Medicin 1900, S. 882.
Craig, Leucocythaemia. Dubl. Jour. med. sc. 1896, Sept.
Delens, Arch. d'ophthalmol. 1886, citiert bei Lang.
Denys, Blutbefunde und Culturversuche in einem Falle von Purpura haemorrhagica. Centralbl. f. allgem. Pathologie u. pathol. Anatomie 1893, 5.

Dock, Chloroma and it Relation to Leukaemia. The amer. Journ. of the med. Sc. 1893, August.
Dressler, Ein Fall von sog. Chlorom. Virchows Archiv 1866, Bd. 35, S. 605.
Ebstein, Über die acute Leukaemie und Pseudoleukaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1889, Bd. 44, S. 343.
— Das chronische Rückfallfieber, eine neue Infectionskrankheit. Berliner klin. Wochenschr. 1887, Bd. 31, S. 565, 837.
Ehrlich, cf. Heft 1 u. 2.
Eichhorst, Über Erkrankungen des Nervensystems im Verlaufe der Leukaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 61.
— Über acute Leukaemie. Virchows Archiv 1892, Bd. 130, S. 367.
Elschnig, Augenspiegelbefund bei acuter Leukaemie. Wiener medic. Wochenschr. 1899, Nr. 30, S. 1435.
Engel, Über verschiedene Formen der Leukocytose bei Kindern. 15. Congr. f. innere Medicin 1897, S. 404.
— Casuistische Beiträge. Allgem. med. Centralztg. 1900, Nr. 73, 75.
Englisch, citiert bei Fussell, Jopson u. Taylor.
Epstein, Larynxstenose durch leukaem. Infiltrat. Wiener klin. Wochenschr. 1896, Nr. 22, S. 462
R. Ewald, Ein chirurgisch interessanter Fall von Myelom. Wiener klin. Wochenschr. 1897, S. 169.
Ewart, The treatment of leucocythaemia by carbonic acid gas. Brit. med. Journ. 1898 Nov. 26.
Fischer, Über malignes Lymphom. Archiv f. klin. Chirurgie 1897, Bd. 55, S. 467. (26. Chir. Congr.)
R. Fischl, Über die Anaemieen im frühen Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilkunde 1899, N. F. Bd. 49, S. 26.
Fleischer und Pentzold, Klinische, pathologisch-anatomische und chemische Beiträge zur Lehre von der lienal-myelogenen, sowie der lymphatischen Form der Leukaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1880, Bd. 26, S. 368.
A. Fraenkel, Über acute Leukaemie. Deutsche medic. Wochenschr. 1895, Nr. 39—43.
— und C. Benda, Klinische Mitteilungen über acute Leukaemie. 15. Congr. f. innere Medicin 1897, S. 359.
Fröhlich, Wiener medic. Wochenschr. 1893, Nr. 7—10.
Fussell, Jopson and Taylor, Acute Leukaemia. The Philadelphia medic. Journ. 1899, S. 39. (Hier findet sich ein grosser Teil der Fälle von acuter Leukaemie zusammengestellt.)
Gilbert et Weil, Contribution à l'étude de la leucémie aigue. Arch. de méd. expérim. 1899, XI, 2, p. 157—225.
Gläser, Fall von Leukaemia lienalis und medullaris mit ganz acutem Verlauf. Deutsche medic. Wochenschr. 1887, Nr. 29, S. 641.
Goldmann, Beitrag zu der Lehre von dem „malignen Lymphom". Centralbl. f. allgem. Pathologie und pathol. Anatomie 1892, Bd. III, S. 665.
Gottlieb, Ein Fall von echter progressiver perniciöser Anaemie mit prämortaler Leukocytose, citiert nach Strauss.
Gowers, Alternating Pyrexia. Reynolds System of Medicine, Vol. V, 306—352, Art. Hodgkins disease, citiert bei Ebstein.
Gradenigo jun., Das Gehörorgan bei der Leukaemie. Archiv f. Ohrenheilkunde 1886, Bd. 23, S. 242.
Green, Leucémie aigue, Thèse de Paris, 1900, Nr. 638.

Gumprecht, Leukocytenzerfall im leukaemischen Blute. 14. Congr. f. innere Medicin 1896, S. 314.
Hammer, Primäre sarcomatöse Ostitis mit chronischem Rückfallsfieber. Virchows Archiv 1894, Bd. 137, S. 280.
Hampeln, Über intermittierendes Fieber im Verlauf des Magencarcinoms. Zeitschr. f. klin. Medicin 1888, Bd. 14, S. 566.
Hanser, Ein Fall von „chronischem Rückfallfieber" (Ebstein). Berliner klin. Wochenschr. 1887, S. 692.
Heuck, Zwei Fälle von Leukaemie mit eigentümlichem Blut-, resp. Knochenmarksbefund. Virchows Archiv 1879, Bd. 78, S. 475.
Hillier, Trans. of the pathol. Soc. of London 1855, VII, p. 337, citiert bei Lang.
Hirschlaff, Über Leukaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 62, S. 314.
Hochsinger, Studien über die hereditäre Syphilis. Leipzig 1898.
Hodgkin, On some morbid appearences of the absorbent glands and spleen. Med.-chir. trans., Vol. XVII. London 1832.
Höring, citiert bei Lang.
v. Jacksch, Über Leukaemie und Leukocytose im Kindesalter. Wiener klin. Wochenschr. 1889, Nr. 22, S. 435.
Jacob, Über Harnsäure, Xanthinbasen und Leukocytose bei einem mit Organextracten behandelten Falle von Leukaemie. Deutsche medic. Wochenschr. 1894, S. 641.
Kahler, Multiples Rundzellensarkom, bez. sog. Myelom. Wiener med. Presse 1889.
Kaposi, Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten. Wien.
Kast, Jahrbuch der Hamburger Krankenanstalten 1890, citiert bei Hammer.
— Beiträge zur Pathologie der Leukaemie. I. Über den leukaemischen Priapismus. II. Über Bulbärnervenlähmung bei Leukaemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1895, Bd. 28, S. 79.
Klebs, Über Hydrops der Neugeborenen. Prager medic. Wochenschr. 1878, Nr. 49, 51, 52.
Köbner, Multiple Hautsarkome der Extremitäten. Berliner klin. Wochenschr. 1886, Nr. 12.
Körmöczy, Das haematologische Bild der Lymphaemie ohne anatomischen Befund, im Anschlusse an schwere Anaemie. Deutsche medic. Wochenschr. 1899, S. 238.
Kraus, 17. Congr. f. innere Medicin 1899, S. 205.
Kreibich, Ein Fall von leukaemischen Tumoren der Haut. Archiv f. Dermatologie u. Syphilis 1899, Bd. 47, S. 185.
Krönig, 17. Congr. f. innere Medicin 1899, S. 206.
Kübler, Ein Fall von acuter Leukaemie. Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1900, S. 460.
Kühnau, Über leukaemische Nierenveränderungen. 17. Congr. f. innere Medicin 1899, S. 188.
— und Weiss, Weitere Mitteilungen zur Kenntnis der Harnsäureausscheidung bei Leukocytose und Hypoleukocytose, sowie zur Pathologie der Leukaemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1897, Bd. 32, S. 482.
Kümmel, Weitere Beiträge zur Lehre von den symmetrischen Erkrankungen der Thränen- und Mundspeicheldrüsen (Mikulicz). Mitteil. aus dem Grenzgebiete der Medicin u. Chirurgie 1897, Bd. II, S. 111.
— Ohrenerkrankung bei Pseudoleukaemie (multiple Lymphosarkomatose). Verhandl. d. deutschen otolog. Gesellsch. 1896, Nürnberg.
Kundrat, Über Lymphosarkomatosis. Wiener klin. Wochenschr. 1893, S. 211, 234.
Lang, De quelques cas récents de chloroma ou cancer vert. Arch. génér. de Méd. 1898, T. 2, p. 98, 207, 317.
Langhans, Das maligne Lymphosarkom (Pseudoleukaemie). Virchows Archiv 1872, Bd. 54, S. 509.

Lazarus, cf. Heft 1 u. 2.
Leonard, Case of Leucocythaemia. Brit. med. Journ. 1869, Nov. 27, p. 585.
Leube und Fleischer, Ein Beitrag zur Lehre von der Leukaemie. Virchows Archiv 1881, Bd. 83, S. 124.
Litten, Berliner klin. Wochenschr. 1877, S. 256.
— Zur Lehre von der Leukaemie. 17. Congr. f. innere Medicin 1892, S. 159.
— Die Krankheiten der Milz und die haemorrhagischen Diathesen. Dieses Werk, Bd. VIII, Th. III.
Loos, Über die Veränderungen der morphologischen Bestandteile des Blutes bei verschiedenen Krankheiten der Kinder. Jahrbuch f. Kinderheilkunde 1895, N. F., Bd. 39, S. 331.
Löwit, Die Leukaemie als Protozoeninfection. Wiesbaden 1900.
— Weitere Untersuchungen über die Parasiten der Leukaemie. Centralbl. f. Bakteriologie 1900, Bd. 27, S. 503.
— Verhandlungen des Congresses für innere Medicin 1900.
Macalister, Case of Hodgkins disease treated by bone marrow tabloids. Brit. med. Journ. 1897, Nov. 13, 1421.
Mager, Ein Fall von leukaemischer Infiltration des Larynx. Wiener klin. Wochenschr. 1896, Nr. 26, S. 577.
Magnus-Levy, Über den Stoffwechsel bei acuter und chronischer Leukaemie. Virchows Archiv 1898, Bd. 152, S. 107.
Malherbe und Monnier, Un cas de Mycosis fongoïde avec envahissement des viscères. Jour. des mal. cut. et syphil. 1900, S. 307.
Martin und Mathewson, Observations upon the relation between leucaemia and pseudoleucaemia. The brit. med. Journ. 1896, Nr. 1876, S. 1701.
Mikulicz, Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Thränen- und Mundspeicheldrüsen. Beitr. z. Chirurgie, Festschr. f. Billroth. Stuttgart 1892.
Minkowski, Ref. des 17. Congr. f. innere Medicin 1899.
Moleschott, Über die Heilwirkungen des Jodoforms. Wiener medic. Wochenschr. 1878, Nr. 24ff.
Mosler und Körner, Zur Blut- und Harnanalyse bei Leukaemie. Virchows Archiv 1862, Bd. 25, S. 142.
— Zur Diagnose der lienalen Leukaemie aus der chemischen Beschaffenheit der Transsudate und Secrete. Virchows Archiv 1866, Bd. 37, S. 43.
H. F. Müller, Die Morphologie des leukaemischen Blutes und ihre Beziehungen zur Lehre von der Leukaemie. Centralbl. f. allg. Pathologie u. patholog. Anatomie 1894, S. 554, 601.
Murchison, Trans. path. Soc. London 1870, XXI, S. 372, citiert bei Ebstein, Berliner klin. Wochenschr. 1887, Nr. 48.
Naegeli, Über rotes Knochenmark und Myeloblasten. Deutsche med. Wochenschr. 1900, Nr. 18.
Nékam, Leukaemie der Haut. Monatsschr. f. prakt. Dermatologie 1899, Ergänzungsheft.
E. Neumann, Ueber myelogene Leukaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1878, Nr. 6ff.
Nobel, Deutsche Medicinalzeitung 1892, S. 1176.
Nonne, Über Degenerationsherde in der weissen Substanz des Rückenmarks bei Leukaemie. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1897, X, S. 165. Ref. in Schmidts Jahrb., 255, 22.
v. Notthafft, Ein Fall von Pseudoleukaemie. Zieglers Beiträge zur patholog. Anatomie 1899, XXV, S. 309.
Obrastzow, Zwei Fälle von acuter Leukaemie. Deutsche medic. Wochenschr. 1890, S. 1150.

Pal, Über die Beeinflussung der Leukocytenzahl bei der Leukaemie. Jahrb. d. Wiener k. k. Krankenanstalten, V, 5, ref. Schmidts Jahrb. 261, S. 206.
Paltauf, II. internationaler dermatologischer Congress, Wien 1892.
Pappenheim, Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zu einander. Virchows Archiv 1900, Bd. 159, S. 40.
— Über Lymphaemie ohne Lymphdrüsenschwellung. Zeitschr. f. klin. Medicin 1900, Bd. 39, S. 171.
Paviot et Gallois, Étude sur la vraie nature du cancer vert. Gaz. hebdom. 1897, p. 20.
— et Fayolle, Un nouveau cas de prétendu cancer vert. La province médic. 1897, p. 139.
Pawlowsky, Zur Lehre der Aetiologie von der Leukaemie. Deutsche med. Wochenschr. 1892, S. 641.
Pel, Pseudoleukaemie oder chronisches Rückfallsfieber. Berliner klin. Wochenschr. 1887, S. 644.
Peter, Über Pityriasis rubra und die Beziehungen zu Hautkrankheiten und Pseudoleukaemie. Dermat. Zeitschr. 1894, Bd. I, S. 345.
Petrone, Chloro-Pseudoleukaemie, eine neue Krankheitsform. Virchows Archiv 1879, Bd. 78, S. 370.
Pfeiffer, Ein Fall von Pseudoleukaemie mit specifischer Erkrankung der Haut. Wiener klin. Wochenschr. 1897, Nr. 23, S. 548.
Pineles, Präparate von acuter Leukaemie. Wiener klin. Wochenschr. 1899, S. 797.
Pinkus, Über die Hautveränderungen bei lymphatischer Leukaemie und bei Pseudoleukaemie. I. Teil. Archiv f. Dermatologie u. Syphilis 1899, Bd. 50, Heft 1 u. 2.
Pollmann, Ein Fall von Leukaemie beim Neugeborenen. Münchner medic. Wochenschr. 1898, S. 44.
v. Recklinghausen, Tagebl. der Naturforscher-Gesellschaft in Strassburg 1885, citiert bei Lang.
Reimann, Ein Fall von acuter Leukaemie mit Thymus tumor bei einem 9jährigen Mädchen. Virchow-Hirsch, Jahresber. pro 1899, II, S. 33.
Reinbach, Über das Verhalten der Leukocyten bei malignen Tumoren. Archiv f. klin. Chirurgie 1893, Bd. 46, S. 486.
Ribbert, Beiträge zur Entzündung. Virchows Archiv 1897, Bd. 150, S. 391.
Richter, Über Harnsäureausscheidung und Leukocytose. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 37, S. 290, citiert bei Fraenkel.
Ricker, Über die Beziehungen zwischen Lymphosarkom und Tuberculose. Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 50, S. 573.
Rudler, De la lymphadénie maladie infectieuse. Thèse de Lyon, 1158, Dec. 1895.
Rusticky s. Baumgarten.
Sänger, Über Leukaemie bei Schwangeren und angeborene Leukaemie. Archiv f. Gynäkologie 1888, Bd. 33, S. 161.
van der Scheer, Een geval van pseudo-leukaemie med gedeeltelijk recurreerend koortstype. Nederl. Weekbl. 1899, T. 2.
Schreiber und Zaudy, Zur Wirkung der Salicylpräparate, insbesondere auf die Harnsäure und die Leukocyten. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1899, Bd. 62, S. 242.
Senator, Ein Fall von Leukaemia acutissima und centripetalem Venenpuls. Berliner klin. Wochenschr. 1890, S. 69.
— Zur Kenntnis der Leukaemie und Pseudoleukaemie im Kindesalter. Berliner klin. Wochenschr. 1882, Bd. 35, S. 533.
Siegert, Über die Anaemieen im frühen Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilkunde 1899, Bd. 49, S. 44.

Sorger, Ein Fall spontaner Blutungen aus Iris und Corpus ciliare in die Vorderkammer auf Grund einer lienalen Leukaemie. Münchner medic. Wochenschr. 1898, S. 1120.
Sternberg, Über eine eigenartige, unter dem Bilde der Pseudoleukaemie verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparates. Zeitschr. f. Heilkunde 1898, Bd. 19, S. 21.
Stoerk, Lymphosarcoma des Pharynx und Larynx (Initialstadien). Wiener medic. Wochenschr. 1894, Nr. 40ff.
Strauss, Sarcomatose und lymphatische Leukaemie. Charité-Annalen 1899, 23. Jahrg.
— Die Blutzusammensetzung bei den verschiedenen Anaemieen. Berlin 1901.
Strümpell, Ein Fall von Anaemia splenica. Archiv f. Heilkunde 1876, Bd. 17, S. 547.
Langford Symes, Splenic Anaemia. Dubl. Journ. med. Sc. 1897, T. 103, p. 207.
George D. Symes, Case of leucocythaemia in a child aged five years and a half; necropsy; Remarks (by Dr. Wadham). The Lancet 1884, S. 158.
Theodor, Acute Leukaemie im Kindesalter. Archiv f. Kinderheilkunde 1897, Bd. 22, S. 47.
Trousseau, Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, Bd. III. 90. u. 91. Vorlesung. Paris 1868.
Türck, Pseudoleukaemie und Lymphosarkomatose. Wiener klin. Wochenschr. 1899, Nr. 40.
Vehsemeyer, Die Behandlung der Leukaemie. Berlin 1894, Karger.
Virchow, Zur pathologischen Physiologie des Blutes. Virchows Archiv 1853, Bd. 5, S. 43.
— Virchows Archiv, Bd. 1, S. 563 (ein Fall von lymphatischer Leukaemie).
Völckers, Über Sarkom mit recurrierendem Fieberverlauf. Berliner klin. Wochenschr. 1889, S. 796.
Waldeyer, Diffuse Hyperplasie des Knochenmarks; Leukaemie.
Waldstein, Ein Fall von progressiver Anaemie und darauffolgender Leukocythaemie mit Knochenmarkserkrankung und einem Chlorom (Chlorolymphom). Virchows Archiv 1883, Bd. 91, S. 12.
Walz, Über die Beziehungen der lymphatischen Leukaemie („Lymphocytenleukaemie") zum Knochenmark und zum reticulären Gewebe. Arbeiten aus dem patholog. Institut zu Tübingen 1899, Bd. II, 4, 1.
Ward, A case of persistent Priapism. The Lancet 1897, Nr. 3843, S. 1143.
Wassermann, Lymphaemie und Hauterkrankungen. Dermatolog. Zeitschr. 1894, Bd. I.
Westphal, Beitrag zur Kenntnis der Pseudoleukaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1893, Bd. 51, S. 83.
— Über einen Fall von acuter Leukaemie. Münchner med. Wochenschr. 1890, S. 4.
Whait, The treatment of Leukocythaemia with bone marrow. Brit. med. Journ. 1896, April.
Winiwarter, Über das maligne Lymphom und Lymphosarkom, mit besonderer Rücksicht auf ihre Behandlung. Archiv f. klin. Chirurgie 1875, Bd. 18, S. 98.
Wunderlich, Zwei Fälle von progressiven multiplen Lymphdrüsenhypertrophieen. Archiv f. physiolog. Heilkunde 1858.
— Pseudoleukaemie, Hodgkins Krankheit oder multiple Lymphadenome ohne Leukaemie. Archiv f. Heilkunde 1866, VII, S. 531.
Ziegler, Lehrbuch der patholog. Anatomie.
Zimmermann, Über Erkrankungen mit haemorrhagischer Diathese. Vierteljahresschr. f. gerichtl. Medic. 3. F. XVIII, 1, S. 128.
Zuelzer, Über experimentelle Bence-Jones'sche Albumosurie. Berliner klin. Wochenschr. 1900, Nr. 40.



II.

DIE MYELOÏDE LEUKAEMIE

VON

Dr. A. LAZARUS.



Nachdem die theoretischen Fragen über die verschiedenen Formen der Leukaemie in Teil I dieses Bandes (S. 115), sowie in der Einleitung zu diesem Teile ausführlich besprochen worden sind, soll in dem folgenden nur noch die Aufgabe Erledigung finden, die rein klinischen Eigentümlichkeiten der myeloïden Leukaemie (= „Myelaemie“, „myelogene s. medulläre s. Knochenmarkzellen-Leukaemie“) zu schildern.

Diese Aufgabe begegnet aber gerade in der gegenwärtigen Zeit einer nicht geringen Schwierigkeit, nämlich der, ein genügend grosses Material aus der Litteratur zur notwendigen Ergänzung der eigenen Beobachtungen heranzuziehen. Denn wie an den oben bezeichneten Stellen dargelegt ist, kann man es mit den heute allgemein anerkannten Anschauungen nicht vereinbaren, eine Pathologie und Therapie der „Leukaemie“ schlechthin zu bearbeiten. Wir haben vielmehr gesehen, dass die beiden Arten der Leukaemie: die lymphatische und die myeloïde Leukaemie so wesentlich von einander unterschieden sind, dass eine engere Verwandtschaft zwischen ihnen beiden fast als unwahrscheinlich bezeichnet werden kann; beide Krankheitsgruppen haben wohl so viel und so wenig mit einander gemein, wie etwa der Typhus abdominalis und der Typhus exanthematicus, zwei Krankheiten, welche der Gleichheit einiger hervorstechender Symptome den ähnlich klingenden Namen verdanken und doch aufs Schärfste geschieden werden müssen.

Von diesem Gesichtspunkte aus musste deshalb mit dem bisher allgemein geübten Verfahren gebrochen werden, die Ätiologie und die specielle Symptomatologie beider Leukaemieformen gemeinsam zu behandeln; es ist vielmehr durchaus notwendig und, man darf hoffen, auch für die weitere Erkenntnis der beiden Krankheiten erspriesslich, wenn diese Capitel nur auf Grund eines Materiales bearbeitet werden, welches über die Zugehörigkeit des einzelnen Falles zu der einen oder der anderen Form gar keinen Zweifel lässt. Bemerkt sei nur, dass nach dem bis jetzt auf diese Weise gesichteten Materiale sich noch gar nicht übersehen lässt, ob diese Sonderung der beiden Krankheitsformen auch bezüglich der klinischen Eigentümlichkeiten mehr gemeinsame als trennende Merkmale aufdecken wird.

Leider erfüllt der bei weitem grösste Teil der bisher in der Litteratur niedergelegten Daten diese von E. Neumann schon vor beinahe

30 Jahren aufgestellte und unabweisbare Forderung nicht und hört deshalb auf, für unsere Zwecke verwertbar zu sein. Zwar sind schon aus der ersten Zeit der Leukaemieforschungen noch vor der Einführung der jetzt zur Verfügung stehenden klinischen Untersuchungsmethoden von Seite der pathologischen Anatomen, insbesondere von Virchow, so vorzügliche Beschreibungen des Blutes bei Leukaemie geliefert worden, dass wir noch heute nach manchen Protokollen angeben können, ob der einzelne Fall eine Lymphzellen- oder myeloïde Leukaemie war. Dies sind aber aus der überaus reichen Casuistik äusserst spärliche Fälle, und im Gegensatz hierzu sind selbst aus dem letzten Jahrzehnt, obschon die Untersuchung am gefärbten Trockenpräparate eine so leichte Analyse des Blutes ermöglichte, die überwiegende Zahl von Veröffentlichungen über die Leukaemie und casuistische Mitteilungen derselben bezüglich des Blutbefundes so lückenhaft abgefasst, dass wir davon Abstand nehmen müssen, sie für diese Darstellung zu verwerten. Es musste auch darauf verzichtet werden, diejenigen Fälle heranzuziehen, welche von den Autoren ausdrücklich als rein lienale oder als lieno-medulläre, oder als medulläre, beziehungsweise myelogene Leukaemie bezeichnet wurden, wenn nicht eine ausreichende Beschreibung des mikroskopischen Blutbefundes gegeben ward.

Daher baut sich die folgende Darstellung nur auf einem verhältnismässig geringen Material auf, und sie wird vielleicht weniger Positives beibringen als Monographieen über denselben Gegenstand, die um Jahrzehnte zurückliegen; zahlreiche Angaben über Ätiologie, pathologische Anatomie, Complicationen etc., welche andere Hand- und Lehrbücher machen, konnten hier nicht aufgenommen werden, weil sich nicht entscheiden lässt, ob sie auf Fälle von Lymphzellen- oder myeloïde Leukaemie sich beziehen.

a) Ätiologie.

Die myeloïde Leukaemie ist eine ziemlich seltene Erkrankung; irgendwie bestimmtere Angaben lassen sich vorläufig nicht machen, da gerade in den statistischen Berichten, welche über die Häufigkeit der Leukaemie grössere Zahlen bringen, eine Trennung beider Formen nicht vorgenommen wird. So weit die Beschreibung des Blutbefundes ausreichte, habe ich das in der Litteratur niedergelegte Material auch nach dieser Richtung zu sichten versucht und den Eindruck empfangen, dass die Knochenmarkzellen-Leukaemie wohl etwas seltener ist als die Lymphzellen-Leukaemie.

Von 38 durch die Blutuntersuchung sicher als Knochenmarkzellen-Leukaemie sich kennzeichnenden Fällen betrafen 12 weibliche und 26 männliche Personen.

Auf die Lebensalter verteilten sie sich folgendermassen:

Jahrzehnt	weiblich	männlich
1—10	1	1
11—20	3	0
21—30	4	7
31—40	4	7
41—50	0	8
51—60	0	3

Bemerkenswert ist hierbei die von jeher für die Leukaemie im allgemeinen bekannte starke Beteiligung der kräftigsten Lebensalter an der Erkrankung; unter den 38 Fällen sind 30 in dem Alter zwischen 20 und 50 zur Beobachtung gekommen. Die Frauen sind anscheinend ein gut Teil seltener ergriffen als die Männer.

Bezüglich der Lebensstellung, der socialen Lage, kann ich aus diesem Material nichts ersehen, was einen Anhaltspunkt für die Ursache der Erkrankung gewährt. Was bisher in dem Capitel über die Ätiologie der Leukaemie gesagt worden ist, beruht auf Vermutungen, und dies gilt in ganz besonderem Masse für die myeloïde Leukaemie, bei der wir nicht einmal Beziehungen zu anderen bekannten Krankheiten, wie Sarcomatose oder Tuberculose anzunehmen Veranlassung haben. Alle Versuche ferner, auf unhygienische Lebensweise, schlechte Ernährung, Kummer, Sorgen, Überarbeitung etc., die Erkrankungen zurückführen zu wollen, sind vorläufig als müssige zu bezeichnen.

Über örtliche Verschiedenheiten, sowie über geographische Verbreitung der Krankheit ist aus der Litteratur nichts Sicheres zu entnehmen; auffallend ist die grosse Zahl von Fällen (39), welche ein einziger Autor, Cabot in Boston, zu untersuchen Gelegenheit hatte.

Eine besondere Rolle hat vorübergehend in der Lehre von der Ätiologie der Leukaemie das Trauma gespielt; aber auch ein solcher Zusammenhang kann durchaus nicht als bewiesen anerkannt werden. Gerade der Praktiker, der sich erinnert, dass bei vielen der von ihm beobachteten Fälle die Diagnose der myeloïden Leukaemie nur gelegentlich und zumeist erst in schon weit vorgeschrittenem Stadium der Krankheit gestellt worden ist, wird es leicht begreiflich finden, dass in nicht seltenen Fällen die Leukaemie bei einer durch ein Trauma veranlassten Untersuchung entdeckt wird. In einer ausführlichen Monographie über die traumatische Entstehung innerer Krankheiten hat Stern vor kurzem die einzelnen Fälle sogenannter traumatischer Leukaemie einer

scharfen Revision unterworfen und ist zu dem Schlusse gelangt, dass eine posttraumatische Leukaemie bisher keineswegs als über jeden Zweifel erhaben beobachtet worden ist, wenn auch die Möglichkeit nicht geleugnet werden kann, dass auf eine uns noch nicht erklärliche Weise die blutbereitenden Organe durch eine Verletzung oder Erschütterung eine derart abnorme Richtung ihrer Function gewinnen können, dass das Resultat derselben eine Leukaemie ist.

Seit der Vorherrschaft der Bakteriologie in der Lehre von den Krankheitsursachen hat es auch an zahlreichen Versuchen nicht gefehlt, einen pflanzlichen oder tierischen Erreger der Leukaemie nachzuweisen. Keine dieser Bemühungen hat zu einem befriedigenden Resultat geführt, sei es, dass sie auf den mikroskopischen Nachweis oder die künstliche Züchtung eines Erregers sich erstreckten, sei es, dass sie durch Übertragung der Krankheit auf Tiere den Nachweis ihrer parasitären Natur zu erbringen versuchten.

Einen Bericht über diese gänzlich resultatlos verlaufenen Forschungen giebt Löwit in der Arbeit, in der er selbst zu beweisen sucht, dass eine wohl charakterisierte Protozoenart „Haemamoeba leukaemiae magna" die myeloïde Leukaemie, eine andere „Haemomoeba leukaemiae parva s. vivax" die lymphatische Leukaemie beim Menschen erzeugt. Es ist nur eine verhältnismässig kurze Zeit seit dem Erscheinen der Löwit'schen Darstellung verstrichen, aber der Widerspruch, den sie schon erfahren hat, hat ihre Beweiskraft ernstlich gefährdet. Namentlich von Türk und von Litten und Michaelis sind Löwits „Protozoen" als Artefacta bezeichnet und in den dringenden Verdacht gebracht worden, dass sie den basophilen Granulationen der Mastzellen entsprechen, die wir als einen constanten Bestandteil des myelaemischen Blutes kennen zu lernen haben werden. Ehe über diese Frage mit unangreifbarer Sicherheit geurteilt werden kann, müssen die bisherigen Untersuchungen noch durch weitere vermehrt werden.

Auch die klinische Beobachtung der myeloïden Leukaemie liefert bisher nur unsicheren Anhalt dafür, ob wir sie als eine Infectionskrankheit anzusehen haben. Erwähnenswert ist in dieser Beziehung ein Bericht von Cabot, wonach ein Krankenwärter kurze Zeit, nachdem er einen an myeloïder Leukaemie Leidenden eine lange Frist hindurch gepflegt hatte, selbst unter den typischen Erscheinungen erkrankte und innerhalb weniger Monate zu Grunde ging. Dieses Vorkommnis erinnert an die gleichsinnige Beobachtung von Obrastzow, die Fälle von lymphatischer Leukaemie betrifft. Aber ebenso wenig wie aus dieser, wird man aus ersterer eine directe Übertragung von dem Kranken auf den Träger als bewiesen ansehen dürfen.

b) Specielle Symptomatologie.

1. Das Blut.

Zu der genauen Kennzeichnung des **mikroskopischen Bildes** in „Anaemie“, Teil I, S. 119, seien hier noch einzelne specielle Ergänzungen hinzugefügt, aus welchen die ausserordentliche Vielgestaltigkeit und doch so scharf geprägte Eigenart desselben noch mehr hervorleuchten dürfte. (Vgl. hierzu Taf. II, Fig. 1.)

Um noch einmal ganz kurz die classischen Merkmale der myeloïden Leukaemie im Blute zusammenzufassen, so lernten wir als solche kennen:

1. Das Vorkommen sehr zahlreicher mononucleärer, neutrophil gekörnter Zellen, die Myelocyten Ehrlich's κατ' ἐξοχήν. Wir begegnen von dieser Art im Blute Formen, die noch etwas kleiner als die normalen roten Blutkörperchen sind, und allen Übergängen bis zu solchen von der doppelten und dreifachen Grösse. In der gleichen Weise schwankt der Gehalt der Myelocyten an Protoplasmakörnchen von einigen wenigen bis zu einer Menge, welche die Zelle fast gänzlich erfüllen.

2. Das Auftreten mononucleärer eosinophiler Leukocyten, deren Grösse und Granulagehalt der der vorigen Gruppe entsprechen; zuweilen trifft man allerdings gerade von dieser Art ganz besonders grosse Exemplare von der drei- bis vierfachen Grösse eines roten Blutkörperchens.

3. Die absolute Vermehrung der polynucleären neutrophilen und eosinophilen Zellen.

4. Die absolute, zumeist auch procentuale Vermehrung der Mastzellen.

5. Atypische Formen der weissen Blutkörperchen (vgl. Anaemie I, S. 124), insbesondere Mitosen der weissen Blutkörperchen.

6. Kernhaltige rote Blutkörperchen, und zwar bei weitem am häufigsten die vom normoblastischen Typus, seltener Megaloblasten. —

Diese nur im Hinblick auf die a. a. O. ausführlich gegebene Schilderung so kurze Charakterisierung der morphologischen Blutveränderungen möge nun zunächst durch einige Zahlen eigener Beobachtung erläutert werden.

Tabelle I.

Fall	Datum	Weisse zu roten Blutk.	Erythroblasten: Erythrocyten	Procent Gehalt an					
				Polynucl.	Myelocyten	Eosinophil.	Grosse Mononucl.	Mastzellen	Lymphocyten
T—e	25. Juni 1894	1 : 78	—	24·3	9·5	4·1	3·0	47·0	12·2
	1. Juli 1894	1 : 93	—	15·2	51·7	4·1	1·7	16·5	10·0
	12. Juli 1894	1 : 62	—	41·5	26·5	8·5	0·5	15·5	7·5
	24. Juli 1894	1 : 41	—	33·3	41·3	2·7	1·0	12·7	8·9
	9. Aug. 1894	1 : 50	—	29·8	19·7	8·7	1·0	35·0	5·8
	30. Aug. 1894	1 : 18	—	49·4	42·0	2·0	1·9	3·7	1·0
T—h	15. Nov. 1894	1 : 2·5	—	7·4	79·4	1·3	0·4	—	11·4
	27. Nov. 1894	1 : 2	—	22·0	70·0	2·8	1·1	0·3	4·8
	29. Dec. 1894	1 : 3·3	—	13·6	83·3	1·1	0·2	0·3	2·6
	19. Jan. 1895	1 : 1·7	—	20·8	75·0	2·0	0·1	0·2	2·0
P—r	16. April 1895	1 : 4·2	—	24·7	65·1	4·5	0·2	0·5	5·0
	19. April 1895	1 : 5	—	8·0	80·0	9·0	0·7	1·0	1·3
	3. Mai 1895	1 : 3	—	6·6	82·4	7·1	1·0	—	3·8
	16. Mai 1895	1 : 1·8	—	10·0	83·4	2·6	0·8	—	3·1
J—h	30. Dec. 1899	1 : 4·5	1 : 355	60·3	35·9	1·5	0·5	0·7	2·0
	31. Dec. 1899	1 : 6	1 : 270	53·0	32·0	5·8	4·5	2·2	3·5
	1. Jan. 1900	1 : 9	1 : 290	42·6	34·4	8·0	7·5	5·1	2·3
	7. Jan. 1900	1 : 12·5	1 : 700	47·6	28·0	11·3	8·4	5·0	0·8
	14. Jan. 1900	1 : 5·5	1 : 620	55·1	25·0	9·1	7·4	1·3	3·0
	28. Jan. 1900	1 : 8	1 : 600	50·8	27·0	8·2	11·5	2·8	0·5
	24. Juni 1900	1 : 7	1 : 180	33·0	50·0	6·6	3·0	1·7	5·6
S—h	9. Juli 1900	1 : 9	1 : 125	22·10	58·4	6·37	7·36	1·69	3·79
S—r	9. Juli 1900	1 : 3·5	1 : 475	20·0	65·0	5·75	7·5	0·5	1·25

Schon diese kleine Tabelle genügt, um zu zeigen, dass nicht nur die einzelnen Fälle von Knochenmarkzellen-Leukaemie von einander, sondern auch der einzelne Fall zu verschiedenen Zeiten im Blutbilde sehr erhebliche Abweichungen von einander bieten.

Mit besonderem Nachdruck ist noch auf das Verhalten der **Mastzellen** hinzuweisen. In jedem der angeführten Fälle ist ihre Zahl absolut erheblich vermehrt, auch da, wo ihr Procentgehalt nicht höher ist als die normale Durchschnittszahl. Es ist ein Zufall, dass unter den hier citierten Fällen die Mehrzahl so niedrige Procentsätze der Mastzellen aufweist; in den meisten Fällen sind auch die Relativzahlen bedeutend höher. Cabot hat in einigen Fällen genauere Bestimmungen gemacht

und erwähnt 10%, 8·8%, 3·8%, 2·0%, 1·5%; Türk sah in einem seiner Fälle die Mastzellenzahl zwischen 6·75% und 15·53% schwanken; in einem zweiten zwischen 2·8% und 11·0%, in einem dritten von 4·6% bis 5·9%, in einem vierten von 7·8% bis 17·67%; Löwit fand in drei Fällen 18%, 13%, 12% Mastzellen. — Aus dem hier beigebrachten Material geht demnach deutlich hervor, dass die Myelaemie constant sich durch hohe absolute, zumeist auch hohe relative Mastzellenwerte auszeichnet. —

Die Schwankungen in dem Verhalten des einzelnen Falles deuten darauf hin, dass wir es wohl zum Teil als einen Ausdruck von Zufälligkeiten ansehen müssen, in welchem Masse die einzelnen Arten von Zellen im Blutstropfen sich vermehrt finden; aber es ist nicht zweifelhaft, dass auch je nach der Besonderheit des krankmachenden Stoffes die Auswanderung aus dem Knochenmark andersartig verläuft.

Was nun das Zahlenverhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen betrifft, so schwankt dasselbe in den grössten Breiten. Noch vor gar nicht so langer Zeit machte man ja bekanntlich die Annahme einer Leukaemie zum Unterschiede von der einer Leukocytose lediglich von dieser Verhältniszahl abhängig und wählte z. B. ganz willkürlich die Zahlen 1 : 50 oder 1 : 20 als die Grenzlinie, welche die beiden Zustände von einander scheidet. Heute erkennen wir nur Veränderungen innerhalb der Gesamtheit der weissen Blutkörperchen als charakteristisch sowohl für die Lymphzellen- als die Knochenmarkzellen-Leukaemie an, und selbst wenn W : R einen ziemlich niedrigen Wert ausmacht, so zwingt uns dies nicht, eine Leukaemie auszuschliessen. So hat v. Noorden über einen Fall von myeloïder Leukaemie berichtet, in welchem auf 200 rote Blutkörperchen ein weisses kam; in der Mehrzahl der Fälle finden wir allerdings Werte, welche 1 : 2 und 1 : 1 sehr nahe kommen.

Auch im Verlaufe des einzelnen Falles ist die Zahl $\frac{W}{R}$ eine äusserst schwankende, wie aus der obigen Tabelle schon genügend hervorgeht, und selbst innerhalb weniger Stunden sind ganz überraschende Zahlenänderungen beobachtet worden. So fand z. B. v. Hayek in seinem Falle im Verlaufe desselben Tages:

	Temperatur	Rote Blutk.	Weisse Blutk.	
10 Uhr vormittag:	37·6	2,525.000	122.500	$\frac{W}{R} = \frac{1}{20·6}$
4 Uhr nachmittag:	36·3	2,305.000	235.000	$\frac{W}{R} = \frac{1}{9·7}$

Nicht ganz ohne Einfluss auf dieses Verhalten wird in diesem Falle wohl die Erniedrigung der Körpertemperatur um 1·3° sein; aber auch unab-

hängig von einer solchen kann sich das Blutbild in hohem Grade in der kürzesten Frist ändern. Schon daraus ist zu entnehmen, eine wie geringe Bedeutung man den quantitativen Bestimmungen der Blutzellen beimessen darf.

Die absolute Zahl der roten Blutkörperchen findet man selbst in schweren Fällen von Knochenmarkzellen-Leukaemie gar nicht so sehr tief gesunken. Ich sah in complicierten Fällen selbst sub finem noch Werte von über 2,000.000; und in dem reichen Zahlenmaterial Cabots sehen wir Fälle von zweifelloser Knochenmarkzellen-Leukaemie mit 5,000.000, 4,877000, 4,800.000 u. s. w. roten Blutkörperchen. Nach sehr langer Dauer der Krankheit oder nach intercurrenten schweren Blutverlusten, Diarrhoen, Albuminurie u. ä. sinkt die Zahl der roten Blutkörperchen zuweilen zu sehr niedrigen Werten, bis zu $^1/_2$ Million und darunter.

Das Verhältnis der kernhaltigen roten Blutkörperchen zu den kernlosen ist ebenfalls sowohl im Vergleich verschiedener Fälle untereinander, als im Verlaufe des einzelnen Falles einem grossen Wechsel unterworfen, derart, dass bei zwei zeitlich nur wenig auseinander liegenden Untersuchungen desselben Kranken das eine Präparat in jedem Gesichtsfeld mehrere Exemplare aufweist, während das andere kaum ebensoviel im ganzen aufdeckt.

In fast allen Fällen begegnet man Erythrocyten, die polychromatophil degenerirt sind, oder auch die in Methylenblau färbbaren Körnchen und Pünktchen aufweisen, wie sie ausführlich in „Anämie“ (Teil II, S. 114) beschrieben und abgebildet sind. Es ist aber ausdrücklich hervorzuheben, dass man auffallend häufig sehr vorgeschrittene Fälle von myeloïder Leukaemie findet, bei denen die roten Blutkörperchen durchwegs ganz normale Gestalt, Grösse und Färbbarkeit sich bewahrt haben. Die Geldrollenbildung findet man fast stets erhalten.

Die Blutplättchen bieten bei der Myelaemie keine bemerkenswerten Abweichungen von der Norm; die Zahlen, welche van Emden in zwei Fällen gewonnen hat, sind entweder normal oder betragen das Doppelte, einmal auch die Hälfte der Normalwerte; Litten giebt an, die Plättchen stets sehr erheblich vermehrt, Hayem, sie hypertrophisch gefunden zu haben.

So weit die Eigentümlichkeiten der körperlichen Elemente des Blutes. —

Über die **Blutmenge** giebt es naturgemäss keine genauen Angaben. Nach der Schätzung durch den Puls oder durch die Stärke des Blutaustrittes beim Fingerstich habe ich nie eine auffallende Verminderung der Blutmenge wahrnehmen können.

Die **Farbe** des frischen Bluttropfens unterscheidet sich in leichteren und mittelschweren Fällen durchaus nicht von der des normalen Blutes; ja selbst wenn das Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen 1 : 1 ist und nur die Zahl der roten nicht gar zu gering, etwa weniger als eine Million geworden ist, erkennt man mit dem blossen Auge kaum einen erheblichen Unterschied in der Blutfarbe. Hervorzuheben ist hierbei, dass Virchows Ausdruck „weisses Blut" nicht auf das Blut des Lebenden, sondern auf das Leichenblut sich bezieht. Virchow hebt ausdrücklich hervor, dass in dem einen Falle, wo das „weisse Blut" bei der Section gefunden wurde, eine Epistaxis noch kurz ante mortem Blut von normalem Aussehen geliefert hatte.

Es entspricht der erwähnten sehr geringen Alteration der roten Blutkörperchen, dass man auch die **Haemoglobinwerte** nach Fleischl, beziehungsweise Gowers gar nicht so erheblich von den Normalzahlen abweichend findet. Ich fand mehrfach bei ausgebildetem leukaemischen Blutbefund Haemoglobinwerte von 60 bis 70 Gowers.

Bei der Bestimmung des Haemoglobins nach den üblichen colorimetrischen Methoden muss man aber im Auge behalten, dass die kolossale Menge der Leukocyten die Auflösung des Blutes im Wasser nicht klar und durchsichtig sein lässt, sondern sehr häufig mehr oder weniger stark trübt, wodurch die Genauigkeit der colorimetrischen Methoden noch mehr herabgedrückt wird.

Das **specifische Gewicht** des Blutes ist in der Regel ein wenig höher, als es bei anderen Erkrankungen des Blutes von gleichem Haemoglobingehalt zu sein pflegt, was ja bei dem verhältnismässig grösseren Reichtume des Blutes an Zellen a priori zu erwarten ist. Ich fand in einem Falle von Gowers 50 das specifische Gewicht von 1050 (nach Hammerschlags Benzolchloroformmethode bestimmt). Dieballa erwähnt zwei Fälle von „Leukaemia myelolienalis" ohne genaue Angabe der Bluthistologie; auch er fand das specifische Gewicht höher, und zwar um 8—14 pro Mille, als dem Haemoglobingehalt entspräche.

Mehr als bei irgend einer anderen Erkrankung des Blutes hat bei den leukaemischen Zuständen das Verhalten der **Gerinnbarkeit** des Blutes die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt; und gerade in diesem Punkte scheint die bisher nicht eingehaltene Trennung der Leukaemieformen schuld daran zu sein, dass die Resultate der verschiedenen Forschungen über diesen Punkt einander sehr widersprechen.

Im allgemeinen findet sich die Angabe, dass „leukaemisches" Blut viel schlechter gerinne als normales (v. Limbeck, Rywosch und Berggrün u. a.); andere (von Samson-Himmelstjerna, citiert nach Pfeiffer) fanden normales Verhalten. Leider ist aus den Protokollen nicht zu

ersehen, auf welche Art von Leukaemie die einzelnen Untersuchungen zu beziehen sind. Mir selbst fiel gelegentlich bei einem Patienten mit myeloïder Leukaemie (Fall T) auf, dass es unmöglich war, eine Zählung der roten Blutkörperchen mit dem Thoma-Zeiss'schen Apparate zu machen, weil das Blut äusserst schnell in der Glascapillare zur Gerinnung kam. In anderen Fällen war die Zählung ohne Schwierigkeit durchführbar.

Es ist nun doch von vornherein sehr wahrscheinlich, dass die Beziehungen der verschiedenen Arten der weissen Blutkörperchen zur Gerinnung und Faserstoffbildung sich sehr erheblich von einander unterscheiden. So geht aus Th. Pfeiffers Arbeit hervor, dass in drei Fällen von Knochenmarkzellen-Leukaemie eine geringe Zunahme des Faserstoffes im Blutplasma nachweisbar war (57·9 *mm* Fibrin = N in 100 cm^3 Plasma, gegenüber 39·3 *mg* des normalen Durchschnittes), aber bei einfacher Hyperleucocytose mit einer erheblich geringeren Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen fanden sich fast die dreifachen Werte. Nach Lilienfeld wächst mit dem Nucleinreichtum der protoplasmatischen Gebilde ihr coagulatives Vermögen, und nach Minkowskis Mitteilungen sind die Lymphocyten erheblich reicher an Nucleinsäure als die polynucleären Leucocyten. Das strenge Auseinanderhalten der beiden Arten von Leukaemie und eine eingehende Bezugnahme auf die procentualen Anteile der verschiedenen Formen von weissen Blutkörperchen wird vielleicht das heute noch anscheinend wenig gesetzmässige Verhalten des leukaemischen Blutes aufzuklären im Stande sein.

In dieser Beziehung liefert eine für die Chemie des leukaemischen Blutes überhaupt bemerkenswerte Arbeit von Brandenburg einen höchst wertvollen Beitrag, indem sie zeigt, dass sich das Knochenmark mittels Guajactinctur intensiv blau färben lässt, während die eigentlich lymphatischen Apparate, Lymphdrüsen, Leber, Thymus, diese Reaction nicht geben. Nach Brandenburgs Versuchen und ihren Deutungen können wir es als höchst wahrscheinlich bezeichnen, dass diese Verschiedenheit der Reaction hervorgerufen ist durch besondere Eigenschaften der Nucleoproteïde der Knochenmarkzellen, welche denen der Lymphzellen abgehen.

Die in der Litteratur niedergelegten Angaben über das Verhalten des **Serums** bei Leukaemie lassen nicht erkennen, ob die untersuchten Fälle der Knochenmarkzellen-Leukaemie zuzuzählen sind. Die notierten Werte über specifisches Gewicht, Eiweissgehalt und Trockensubstanz des Serums weichen im übrigen nur wenig von der Norm ab. Matthes hat in einem Falle von myeloïder Leukaemie das Leichenblut untersucht und im Serum eine Deuteroalbumose, sowie reichlich gelöstes Nucleoalbumin nachgewiesen.

Alcalescenzbestimmungen des Blutes, die nach unseren Anforderungen verwertbar wären, liegen in der Litteratur nicht vor.

Auch die weiteren über die chemischen Besonderheiten des leukaemischen Blutes veröffentlichten Beobachtungen kommen leider für diese Darstellung nur zum geringsten Teil in Betracht, weil fast allgemein die betreffenden Fälle nur als Leukaemie gezeichnet werden ohne ausreichende Beschreibung des Blutbefundes. Und dass gerade in chemischer Beziehung sehr erhebliche Unterschiede zwischen der Lymphzellen- und der Knochenmarkzellen-Leukaemie erwartet werden dürfen, ist schon oben hervorgehoben worden. Man hat zwar hierauf in neuerer Zeit Rücksicht genommen, aber gerade die durch diesen Vorzug ausgezeichneten Arbeiten beschäftigen sich mit der Lymphzellenleukaemie (vgl. Erben). Dieser Autor ist denn auch geneigt, einen Unterschied in der chemischen Beschaffenheit des Blutes der beiden Leukaemieformen daraus abzuleiten, dass die polynucleären Zellen Fermentträger sind, die Lymphocyten dagegen nicht. Vorläufig stehen aber die einzelnen Arbeiten über dieses Thema noch in sehr scharfen thatsächlichen Widersprüchen zu einander, und es wäre eine lohnende Aufgabe, die Lösung dieser Gegensätze an der Hand der histologischen Befunde zu versuchen.

Von thatsächlichen Angaben wäre hier zu vermerken, dass Magnus-Levy in einem Falle im Leichenblute reichliche Mengen von Harnsäure fand; von weiteren Abkömmlingen des Nuclein hat Kossel auch Xanthin im Leichenblute nachgewiesen.

Als eine höchst bemerkenswerte Besonderheit des Blutes der Knochenmarkzellen-Leukaemie gegenüber der Lymphzellenleukaemie ist schon von Neumann der Befund von Charcot'schen Krystallen in demselben angegeben worden, welche normal schon im Knochenmark, bei dieser Krankheit aber auch im Blute, sowie in der Milz, Leber etc. überaus reichlich post mortem sich zeigen (Litten). Die engen Beziehungen, welche zwischen den bei der Knochenmarkzellen-Leukaemie so sehr vermehrten eosinophilen Zellen und den Charcot'schen Krystallen bestehen, lassen diese Befunde sehr verständlich erscheinen. Es ist übrigens hervorzuheben, weil hierin vielfach Missverständnisse zwischen den einzelnen Autoren obzuwalten scheinen, dass die Krystalle niemals in dem ganz frischen, dem Körper entnommenen Blute sichtbar sind, sondern dass sie erst nach längerer Zeit, wenn das Blut unter dem Deckglase bereits eingetrocknet ist, sich abzuscheiden beginnen. Nach Ehrlich erfolgt die Krystallbildung in dem einen Falle sehr rasch, in dem andern tritt sie nur zögernd ein; die Verhältnisse, die hiefür massgebend sind, sind uns vorläufig noch unbekannt. Westphal, welcher das Blut durch Punction aus der Milz beim Lebenden gewann, hat die Krystalle in dem punktierten Safte sofort sehen können.

2. Die klinischen Veränderungen des Allgemeinzustandes und der einzelnen Organe.

Bei der zumeist durch viele Monate, ja mehrere Jahre hindurch sich hinziehenden Dauer der Krankheit ist das Verhalten des Allgemeinzustandes naturgemäss ein sehr wechselndes. Aber nicht nur in den allerersten Anfängen der Krankheit, sondern selbst noch bei einer schon hochgradigen Entwicklung aller charakteristischen Symptome, insbesondere der Blutveränderungen und der Tumorenbildungen können sich die Kranken eines ganz überraschend guten **Zustandes ihrer Ernährung** und ihrer Kräfte erfreuen, und sie können ziemlich frei von subjectiven Beschwerden sein. Einer meiner Kranken z. B., bei welchem der Symptomencomplex seit einem Jahre voll ausgebildet ist, auch ein den Nabel beträchtlich überragender Milztumor besteht, geht seit Monaten ohne eine Unterbrechung als Bauklempner seiner Arbeit auf den Dächern nach. Gar nicht selten kommt es vor, dass die Patienten schon bei voll ausgebildeter Krankheit gar keine Ahnung von ihrem Leiden haben, sondern dass dieses vom Arzte mehr gelegentlich gefunden wird, wenn den Kranken irgend welche nebensächlichen verhältnismässig unbedeutenden Beschwerden, z. B. Nasenbluten, Seitenstiche oder etwa ein Unfall zum Arzte führen.

Bei rascherem Ablaufe der Krankheit oder in weit vorgeschrittenen Abschnitten wird der Kranke von dem Gefühle wachsender Schwäche beherrscht; körperliche Anstrengungen fallen immer schwerer. Von **subjectiven Beschwerden** melden sich vornehmlich Seitenstiche, Kurzatmigkeit, Herzklopfen, Magendrücken, Appetitlosigkeit, sowie endlich die Schmerzhaftigkeit und Druckempfindlichkeit verschiedener Knochen, insbesondere des Sternum und der grossen Röhrenknochen.

Das **Fettpolster** ist bei den schon längere Zeit Erkrankten mehr oder weniger vermindert; gegen Ende der Krankheit, wenn sich eine wahre Cachexie herausgebildet hat, kommt es zu hochgradiger Abmagerung, deren Eindruck um so erschreckender ist, wenn eine ausserordentlich voluminöse Milz das Abdomen stark auftreibt.

In vorgeschrittenen Stadien der Krankheit finden sich stets mehr oder weniger starke Zeichen einer begleitenden **Anaemie,** welche sowohl in der Blässe der Haut und der Schleimhäute, als auch insbesondere durch die Untersuchung des Blutes erkennbar ist. Es wäre aber ein Irrtum, zu glauben, dass jeder Leukaemiker auch anaemisch ist. Man sieht zuweilen Kranke, die schon Monate lang eine ausgesprochene myeloïde Leukaemie darbieten, ohne dass ihr Aussehen oder ihr Blut-

befund auch nur geringe anaemische Symptome aufweist. Schon bei der Besprechung der Morphologie des Blutes ist betont worden, dass die roten Blutkörperchen sehr häufig frei von jeder anaemischen Veränderung sind. Ebenso finden sich gar nicht selten Fälle, bei denen ihre Zahl normal ist oder nur wenig von der Norm abweicht (Cabot, s. oben S. 118).

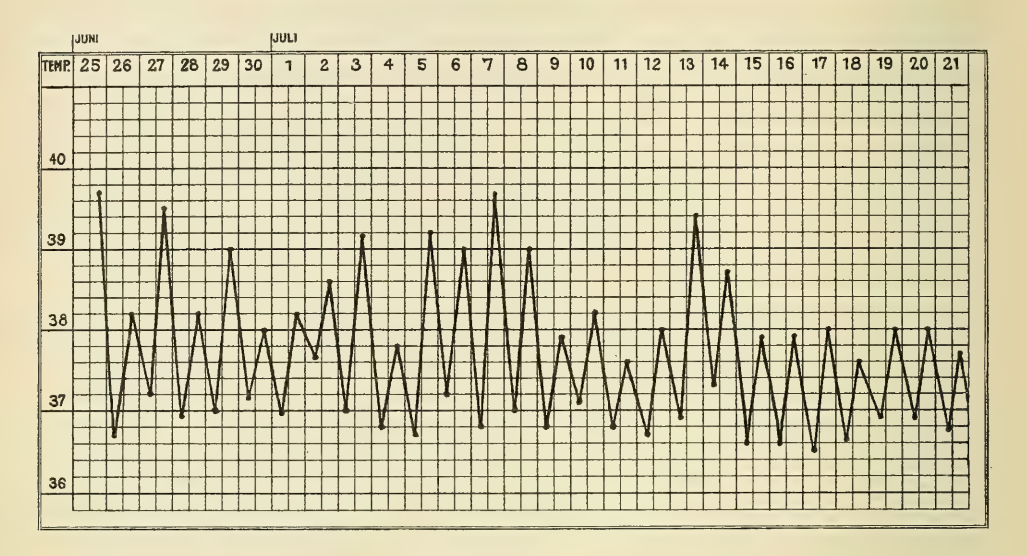
In späteren Stadien der Krankheit, namentlich wenn langdauernde Durchfälle oder häufige Blutungen aufgetreten waren, kommt es zu Anaemien allerschwersten Grades. Dieselben tragen fast stets den Charakter einer einfachen chronischen Anaemie, in selteneren Fällen wird durch das Auftreten von Megaloblasten und Megalocyten das morphologische Bild nach der Richtung der progressiven perniciösen Anaemie verändert.

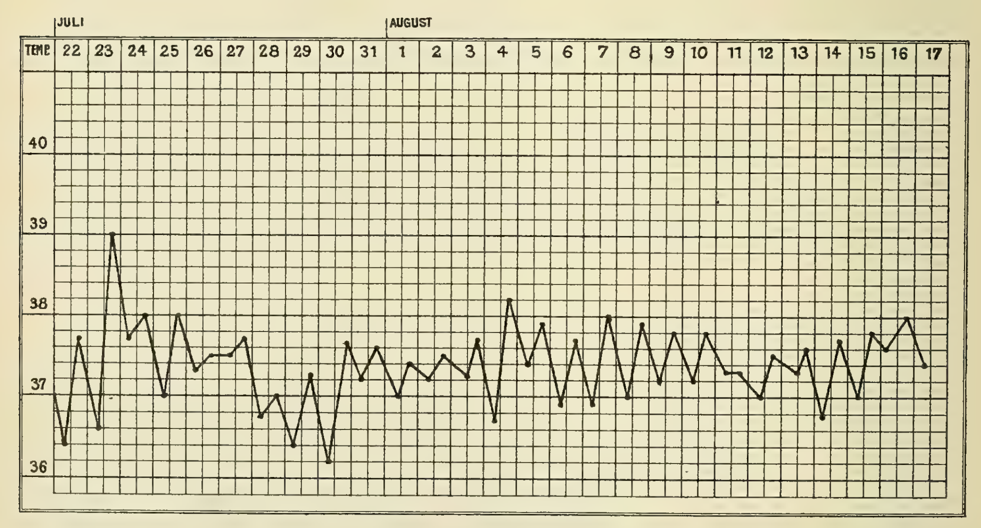
Eine weitere Veränderung des Allgemeinzustandes bei der Knochenmarkzellenleukaemie ist die **haemorrhagische Diathese.** Dabei zeigen die einzelnen Fälle ein in ihrem Verlaufe sehr wechselndes Verhalten; es bestehen Perioden von wochen- und monatelanger Dauer, während derer es fast täglich zu grösseren Blutverlusten — insbesondere durch Nasenbluten — kommt, und dann wieder solche, in welchen ohne besondere therapeutische Massnahmen der Kranke völlig von Blutungen verschont bleibt.

Die haemorrhagische Diathese zeigt sich durch Blutungen in allen Organen an; wenn auch bei weitem ihr häufigster Ausdruck die Epistaxis ist, so sind doch auch nicht selten Zahnfleischblutungen, Blutungen innerhalb des Verdauungstractus, innerhalb der Retina, der Haut, der serösen Häute, des Gehirns und der parenchymatösen Organe. Die Blutungen können unmittelbar zur Todesursache werden, entweder, wie schon in einem von Virchows Fällen, durch Unstillbarkeit der Blutung oder durch eine Hirnapoplexie.

Die **Körpertemperatur** zeigt ein ganz unberechenbares Verhalten. Eine grössere Zahl von Kranken sind bei sehr langer klinischer Beobachtung bis zum Exitus letalis stets fieberfrei gefunden worden; bei anderen waren ebenso grosse Zeiträume hindurch andauernd Fieber von wechselnder Heftigkeit vorhanden (vgl. Freudenstein) und bei ein und demselben Falle kann monatelang normale Temperatur und dann wieder viele Wochen hindurch ein mässig hohes Fieber von remittierendem Typus bestehen (vgl. Temperaturcurve Nr. 1). Nur ausnahmsweise kommt es zu sehr hohen Temperaturgraden, welche selbst 40 übersteigen, sowie zu häufigen Schüttelfrösten. Die zweite hier beigegebene Temperaturcurve ist ein Ausschnitt aus einer von v. Hayek gezeichneten, aus welcher hervorgeht, dass lange Zeit hindurch der Fiebertypus ein streng remittierender sein kann, wie er sonst nur bei Malaria oder septischen Er-

krankungen vorkommt. Dabei ist ausdrücklich hervorzuheben, dass bei dem betreffenden Patienten wieder fieberfreie Intervalle zeitweilig eintraten, sowie dass durch die Obduction der Beweis erbracht werden konnte,



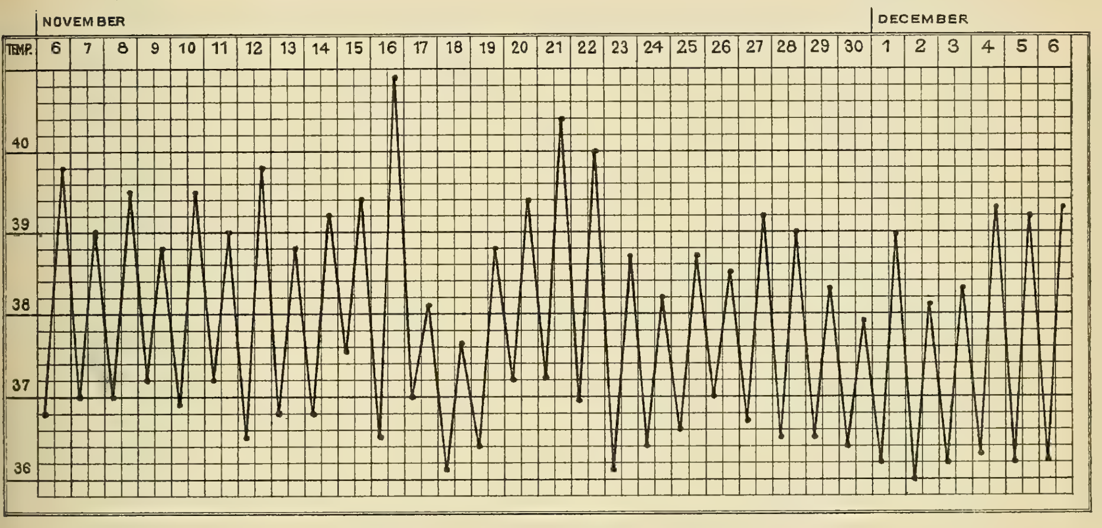


Temperaturcurve Nr. 1 (Fall T—e).

dass der Fall völlig uncompliciert war. Es war demnach das Fieber zweifellos ausschliesslich dem leukaemischen Processe als solchem zuzuschieben. Natürlich ist häufig das Fieber durch irgendwelche Complicationen, an denen es bei der Leukaemie nicht mangelt, bedingt.

Der **Stoffwechsel** bei der Leukaemie ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen in älterer und neuerer Zeit gewesen, und wenn sich auch in den einzelnen Arbeiten nicht immer die Art des untersuchten Falles von Leukaemie mit Sicherheit angeben lässt, so erlaubt doch die gute Übereinstimmung aller hierher gehörigen Untersuchungsergebnisse, auch bezüglich der myeloïden Leukaemie die Frage als genügend geklärt zu betrachten. Alle Untersucher, von denen hier Pettenkofer und Voit, Kraus und Chvostek, Bohland und Geppert, Magnus-Levy angeführt seien, geben an, dass der **respiratorische Gaswechsel** bei der Leukaemie ein ebenso ausgiebiger sei als beim Gesunden.

Bezüglich des **Eiweisszerfalles** haben die bisherigen Arbeiten (Sticker, Fleischer und Penzoldt, v. Noorden, v. d. Wey, Magnus-



Temperaturcurve Nr. 2 (nach v. Hayek).

Levy) so viel ergeben, dass ein sehr gesteigerter Eiweisszerfall auch bei der chronisch verlaufenden Myelaemie vorkommt; aber in dem langen Verlaufe des einzelnen Falles wechselt der erhöhte Zerfall mit Stickstoffgleichgewicht, ja sogar mit Stickstoffansatz (v. Noorden) ab.

Der **Harn** ist im Verlaufe der Leukaemie in der Regel ohne besonders markante Eigentümlichkeiten; die verschiedenen Complicationen von Seite der Organe, insbesondere Nephritis, führen natürlich zu schweren Veränderungen.

Das ganz besondere Interesse, welches der häufig so enorme Gehalt des Harns an Harnsäure bei der acuten Lymphzellenleukaemie erregt hat, hat sich auch auf andere Formen der Leukaemie übertragen, so

dass gerade in den letzten Jahren darüber genauere Bestimmungen gemacht worden sind.

Magnus-Levy, der das gesamte Material hierüber vor kurzem gesichtet und durch eigene Untersuchungen vervollständigt hat, zeigt nun, dass die Beziehungen zwischen der Harnsäureausscheidung und der Leukocytenzahl des Blutes sehr schwankende sind. Es finden sich im Vergleiche verschiedener Perioden des einzelnen Falles und verschiedener Fälle unter einander die grössten Differenzen; sowohl bei sehr hohen als bei niedrigen Leukocytenzahlen im Blute zeigen sich hohe und niedrige Harnsäurewerte. Gerade in diesem Punkte fehlt es jedoch noch völlig an einer Berücksichtigung der morphologischen Trennung der Leukaemieformen; aber die von allen Autoren übereinstimmend anerkannte Verschiedenheit des Nucleingehaltes der verschiedenen Arten weisser Blutkörperchen fordern doch dringend dazu auf, diese Lücke auszufüllen.

Aus diesem Grunde sind auch die noch zur Verfügung stehenden sehr spärlichen Daten über die Stickstoffausscheidung im Harnstoff, in Xanthinkörpern etc. für uns nicht verwertbar. Vermerkt sei, dass Albumosurie von Köttnitz und von v. Noorden in je einem Falle constatiert worden ist. v. Noorden fand ferner in zwei Fällen von myeloïder Leukaemie Nucleoalbumine in reichlicher Menge im Harne an.

Von abnormen N-freien Substanzen hat v. Noorden in einem Falle von Knochenmarkzellen-Leukaemie vorübergehend Acetessigsäure auftreten sehen.

Über das Verhalten der anorganischen Substanzen ist besonders das des Phosphors bemerkenswert; wie weit der vielfach bei der acuten Lymphzellenleukaemie gefundene, enorm hohe Gehalt des Harns an Phosphorsäure auch für die myeloïde Leukaemie Gültigkeit hat, geht aus der Litteratur nicht hervor. —

Von allen Organveränderungen, welche bei einem an Knochenmarkzellen-Leukaemie Erkrankten die Aufmerksamkeit des Arztes auf sich lenken, ist an erster Stelle die Vergrösserung der **Milz** zu nennen. Sehr oft ist diese die directe oder indirecte Ursache, dass der Kranke den Arzt aufsucht, und häufig findet sich schon bei der ersten Untersuchung eine ganz enorme Grösse des Organs. Die Fälle sind keine Seltenheit, in welchen die Milz die Mittellinie eine halbe Hand breit nach rechts überragt und mit ihrem untersten Rande die Symphyse nahezu erreicht, ja auf der linken Beckenschaufel völlig aufzuliegen scheint. Durch die Geschwulst ist der Bauch unförmig aufgetrieben. Die Missgestalt wird dadurch noch schlimmer, dass die linke Seite viel stärker hervortritt als die rechte, bei welcher doch immerhin noch ein grosser Teil gut eindrückbar bleibt. Durch die oft ihres Fettes fast ganz beraubten Bauch-

decken hindurch ist die glatte Oberfläche und der mehrfach eingekerbte Rand der Milz deutlich zu fühlen. Die Consistenz erscheint in der Regel äusserst derb, seltener weich; in einem Falle von Ehrlich war die Beschaffenheit stellenweise sogar fluctuierend. Häufig lässt sich entsprechend der Atmung durch Auscultation trockenes Reiben über der ganzen Ausdehnung der Milz oder an einzelnen Stellen wahrnehmen.

So sehr in den meisten Fällen von myeloïder Leukaemie die Milzgeschwulst alle anderen klinischen Symptome an Auffälligkeit übertrifft, so ist sie doch kein ganz regelmässiger Befund. So erwähnt z. B. Litten einen Fall, in welchem die Milz nur „ganz minimal“ vergrössert war.

Hat die Milz erst einmal eine so erhebliche Grösse erreicht, so wird zwar vorübergehend eine mässige Verkleinerung um 1—2 *cm* in Breite und Länge beobachtet, aber zu einer völligen Rückbildung kommt es anscheinend nur höchst selten. Einen solchen Fall hat jüngst Kraus beschrieben, bei welchem unter dem Einflusse einer Infectionskrankheit mit allen anderen Symptomen auch der Milztumor zurückgieng.

Bei weitem nicht so häufig als den Milztumor sieht man **Lymphdrüsenschwellungen** an der Gestaltung des Krankheitsbildes beitragen. Ihre Ausdehnung steht in gar keinem Vergleiche zu der bei der Lymphzellenleukaemie; nach den mir zugänglichen Krankheitsberichten scheint mir ferner die Localisation der Drüsenvergrösserung, welche bei der Lymphzellenleukaemie mit so grosser Vorliebe die Drüsen der Halsregion erleiden, bei der myeloïden Leukaemie eine andere zu sein. Von den in vita palpablen sind zumeist die Inguinal- und Axillardrüsen als geschwollen notiert. Ferner finden sich Schwellungen in den Zungenfollikeln, den Tonsillen, den Speicheldrüsen. Die Haut über den geschwollenen Drüsen ist nicht gerötet und nicht verwachsen, die Palpation ist nicht schmerzhaft.

An dieser Stelle sind ferner noch einige Symptome zu erwähnen, welche durch die nicht palpablen internen Drüsentumoren hervorgerufen sind. Infolge der unbegrenzten Mannigfaltigkeit in der Localisation dieser Tumoren sind natürlich auch die etwaigen Folgezustände gar nicht alle aufzuzählen; nur an die häufiger beobachteten mag hier erinnert werden. Durch Druck auf grössere Gefässstämme kann es zu Stauungen aller Art kommen, besonders durch die Schwellung der Mediastinaldrüsen im Bereiche der grössten Gefässe. Durch Compression eines Bronchus werden starke Respirationsstörungen, sowie Abweichungen von den Percussions- und Auscultationsbefunden veranlasst. Nach F. A. Hoffmann ist auch Lähmung des Recurrens durch Druck auf den Nerven beobachtet worden. Durch leukaemische Infiltrationen wurde eine Larynxstenose hervorgerufen (Laache); aus derselben Ursache kam es

zu Schlingbeschwerden durch Druck auf den Ösophagus. Auch Störungen im Bereiche des Nervensystems werden hervorgerufen durch die Bildung von Lymphomen; Laache erwähnt ferner die Entstehung von Exophthalmus durch Tumorbildung in der Orbita.

Einzelne Fälle von myeloïder Leukaemie verlaufen jedoch ganz ohne Anschwellung von äusseren oder inneren Lymphdrüsen.

Die **Leber** zeigt häufig ebenfalls beträchtliche Vergrösserung und ist dann durch Palpation leicht nachweisbar. Ihre Oberfläche ist glatt, ihre Consistenz fest.

Erscheinungen von Seite der **Circulationsorgane**, welche dieser Krankheit besonders eigentümlich wären, kommen nicht vor. Die bei der Beschreibung der verschiedenen Formen der Anaemie erwähnten Symptome: leichte Erregbarkeit des Herzens, anaemische Geräusche, Hydropericard, finden sich natürlich auch bei schwereren Graden der durch Leukaemie bedingten Anaemie.

Eine Folge der mächtigen Ausdehnung des Abdomen ist die starke Füllung der grösseren und kleinen Bauchvenen. In späten Stadien kommt es zur Ausbildung mehr oder weniger starker Ödeme an den unteren Extremitäten.

Die **Atmung** ist in den vielen Fällen von myeloïder Leukaemie beeinträchtigt. Zumeist ist eine Dyspnoe vorhanden, welche durch die oben erwähnte, auf Milz- und Drüsenschwellung beruhende Compression der Bronchien und Lunge bedingt ist; die ungünstigen Circulationsverhältnisse führen auch leicht zu Störungen der Secretion in den Bronchien und zu hartnäckiger Bronchitis. F. A. Hoffmann hat in allen Fällen im Sputum massenhaft eosinophile Zellen gefunden. Flüssigkeitsansammlungen im Pleuraraum, seröse oder haemorrhagische, können ebenfalls als die Folge der schweren Stauungen, letztere aber auch als durch die allgemeine haemorrhagische Diathese herbeigeführt angesehen werden. Ehrlich untersuchte in einem Falle den Zellgehalt eines solchen Pleuraexsudates und fand sämtliche morphologische Elemente des Blutes in demselben vor.

Die **Verdauungsorgane** sind in mannigfacher Art bei der Knochenmarkzellen-Leukaemie erkrankt. Der Appetit ist häufig sehr stark beeinträchtigt; das durch die Vergrösserung von Milz und Leber bedingte Gefühl der Völle trägt dazu wohl am meisten bei. Damit sind Übelkeiten, Ructus, bisweilen anhaltendes quälendes Erbrechen verbunden. Von sehr gesteigertem Durstgefühl in einigen Fällen berichtet Laache. — Er-

folgt die Nahrungsaufnahme ungestört, so sieht man die Kranken Monate lang ihr Gewicht bewahren, ein sicherer Beweis, dass Magen und Darm ungestört functionieren, dass also auch die Resorption ohne Störung vor sich geht.

In manchen Fällen ist ein vorübergehend vorhandenes Hindernis für die Nahrungsaufnahme eine heftige Stomatitis, die mit starken Blutungen, sowie geschwürigem Zerfalle des Zahnfleisches einhergeht.

Sehr häufig sind Diarrhöen, welche im einzelnen Falle nur leicht und vorübergehend auftreten, im anderen aber äusserst schwer und hartnäckig sind und zum rapiden Verfalle der Kräfte beitragen. Die Stühle zeigen teils einfach diarrhoischen Charakter, aber vielfach finden sich blutige Entleerungen erwähnt; in solchen Fällen vermochten auch die sorgsamsten diätetischen und medicamentösen Massnahmen die Darmblutungen nicht zu stillen.

Im Anschlusse hieran sei auch des besonders gegen Ende der Krankheit häufig auftretenden Ascites erwähnt. Milchner hat eine Untersuchung über den Zelleninhalt eines Ascites bei myeloïder Leukaemie veröffentlicht, aus welcher hervorgeht, dass ebenfalls, wie oben von Ehrlichs Untersuchung eines Pleuraexsudates erwähnt, alle Arten von weissen Blutkörperchen in dem Ascites aufgetreten waren, und zwar mit ganz überwiegender Beteiligung (fast 50⁰/₀) der Mastzellen.

Die **Haut** der an ausgebildeter Myelaemie Leidenden ist in der Regel trocken, glanzlos, blass und neigt sehr zu allerhand Exanthemen, Erythemen, Acne- und Furunkelbildung, Urticaria. Bei der Lymphzellenleukaemie ist sie, wie in dem betreffenden Abschnitte ausführlich beschrieben worden ist, sehr häufig in dem allergrössten Umfange der Sitz der lymphomatösen Geschwulst; bei der Knochenmarkzellen-Leukaemie ist dies zwar erheblich seltener, aber doch auch mehrfach beobachtet; so sah Hindenburg z. B. in einem seiner Fälle in der Haut des Oberschenkels einen apfelgrossen Tumor.

Wie bei allen Kachectischen kommt es auch in den späten Stadien der Knochenmarkzellen-Leukaemie zu heftigen Schweissen, welche die schon bestehende Disposition der Haut zu Erkrankungen noch vergrössern und sehr zur Herbeiführung der allgemeinen Erschöpfung beitragen.

Das **Centralnervensystem** ist bei Leukaemischen in mannigfacher Weise schon während der klinischen Beobachtung afficiert gefunden worden, und es liegen, wenn auch in kleiner Anzahl, so doch recht eingehende Schilderungen der Erscheinungen vor. Soweit ich die Casuistik durchmustert habe, waren die betreffenden Fälle Lymphzellenleukaemieen, weshalb die genauere Schilderung der Erscheinungen dem dieser Leuk-

aemieform gewidmeten Capitel vorbehalten worden ist. Von den Symptomen, welche bedingt sind durch Blutungen oder Degeneration der Nervensubstanz, lässt sich annehmen, dass sie ebenso häufig und in nicht geringerem Grade bei der Knochenmarkzellen-Leukaemie als bei der Lymphzellenleukaemie gefunden werden können; dagegen sind die auf Infiltrationen und Neubildung beruhenden Veränderungen bei der myeloïden Leukaemie zweifellos viel seltener, da diese ja, wie oben auseinandergesetzt wurde, in viel geringerem Masse zur „Metastasenbildung“ neigt.

Dasselbe gilt für die klinischen Symptome von Seiten der **Sinnesorgane.** Ein Teil der functionellen und mit dem Augenspiegel nachweisbaren **Augenveränderungen** entsprechen denen, welche wir bei schweren Anaemieen finden (vgl. diesen Band, Teil II, S. 139). Sie sind eine Folgeerscheinung der haemorrhagischen Diathese und zeigen sich namentlich in solchen Fällen, in denen es auch zu schweren Blutverlusten gekommen ist. Da die Anaemie durchaus keine regelmässige Erscheinung der Knochenmarkzellen-Leukaemie ist oder in vielen Fällen nur geringe Grade erreicht, so bleiben auch eine grosse Zahl von Leukaemiekranken völlig von Störungen seitens der Augen verschont. Die weissen und weisslich-gelblichen, zuweilen etwas erhabenen Herde in der Netzhaut, welche von den Augenärzten bei Leukaemie beschrieben worden sind, beziehen sich — soweit die Krankenjournale überhaupt einen Anhaltspunkt bieten — auf Fälle von Lymphzellenleukaemie und sind, um die anatomische Erklärung schon vorweg zu nehmen, als Rundzelleninfiltrate oder auch nur als einfache Blutextravasate anzusehen (Schmidt-Rimpler). Sticker beobachtete bei einem Falle von myeloïder Leukaemie ausser Glaskörpertrübungen, reichlichen Blutextravasaten, Schwellung und Trübung der Papille eine weitgehende Netzhautablösung in dem einen Auge.

Über die Erkrankung des **Gehörorgans** bei Leukaemie sind die Mitteilungen weniger häufig. Eine umfassende Darstellung dieses Gegenstandes verdanken wir Schwabach. Subjective Geräusche, Schwindelerscheinungen, Schwerhörigkeit bis zur völligen Taubheit auf beiden Ohren finden sich gar nicht so selten in den veröffentlichten Krankengeschichten notiert, wenn auch in der allergrössten Zahl der Fälle keinerlei Complicationen von Seiten des Ohres beobachtet werden. Bei Lebzeiten konnte in einigen Fällen Rötung sowie Blutungen im Trommelfell und im äusseren Gehörgange nachgewiesen werden.

Von abnormen Erscheinungen von Seiten der **Sexualorgane** ist besonders häufig der Priapismus erwähnt, wie z. B. in Stickers Fall. Mit zunehmender Kachexie tritt natürlich der Verlust der Potentia virilis ein. Bei Frauen kommt es in vorgeschrittenen Stadien zum völligen Ver-

siegen der Menses. Doch sind aus der neueren Litteratur einige Fälle bekannt, in denen Frauen mit ausgesprochener Leukaemie concipierten und die Gravidität normal beendigten.

c) Pathologische Anatomie.

Der Leichenbefund bei der myeloïden Leukaemie unterscheidet sich für das unbewaffnete Auge so gut wie gar nicht von dem der Lymphzellenleukaemie mit alleiniger Ausnahme des Knochenmarks. Wir können uns daher unter Bezugnahme auf die bereits im vorigen Teile gegebenen Beschreibungen im wesentlichen mit kurzen Andeutungen begnügen.

In der Regel findet sich eine schwere allgemeine **Anaemie** und in zahlreichen Organen mehr weniger umfangreiche Haemorrhagieen. Ganz besonders scheint nach dem Sectionsprotokoll das Gehirn und das Rückenmark Sitz der Blutungen zu sein, selbst in solchen Fällen, in welchen intra vitam nicht die geringsten klinischen Erscheinungen darauf hingewiesen hatten. Nächstdem ist die Retina häufig ein Sitz von Haemorrhagieen; ihr schliessen sich die serösen Häute, sowie die Haut an.

Das **Blut** in der Leiche hat schon makroskopisch ein so eigenartiges Aussehen, dass bekanntlich Virchow dadurch zu der Erkenntnis der besonderen Krankheitsform geführt wurde und hiervon ihre Benennung ableitete. Es möge daher die classische Beschreibung, die Virchow in dem ersten von ihm veröffentlichten Falle gegeben hat, hier Platz finden: „Das Herz war strotzend gefüllt mit grossen, locker anliegenden, grünlichgelbweissen Gerinnseln, die unter dem Finger zerfielen, sich leicht schmieren liessen, den Wandungen gar nicht adhaerirten und durchaus wie consistenter Eiter aussahen. Dieselbe Masse fand sich in der Aorta und in den grösseren Arterien, den Hohlvenen und den Venen der unteren Extremitäten. Die Venen mit dünnen Wandungen boten vollkommen das Bild von eitergefüllten Canälen dar, namentlich schien die Oberfläche des Herzens und der Gehirnhäute, deren Venen ausserordentlich stark von dem eiterartigen Contentum ausgedehnt waren, von soliden gelbweissen Strängen überdeckt zu sein. Überall lag dieses Contentum frei in den Gefässen, deren Wandungen in keiner Weise verändert zu sein schienen.“ — Nicht in allen Fällen erreichen die Veränderungen des Blutes einen so hohen Grad, sondern es kommen auch solche zur Section, bei denen das Blut im grossen ganzen noch eine braunrote bis braune Masse darstellt, aus welcher sich die eiterartigen Speckgerinnsel hervorheben.

Ein weiterer Befund im Leichenblut der myeloïden Leukaemie sind die Charcot-Leyden'schen Krystalle, die nach Neumanns Entdeckung gerade bei dieser Form von Leukaemie regelmässig und ausschliesslich vorkommen.

(Über das Verhalten der Blutzellen siehe den klinischen Abschnitt.)

Dasjenige Organ, welches schon für das blosse Auge den anatomischen Befund der Knochenmarkzellen-Leukaemie von dem der Lymphzellenleukaemie scheidet, ist nach E. Neumanns grundlegenden Untersuchungen das **Knochenmark.** In den Fällen von Leukaemie — so lehrte Neumann schon 1869 — in welchen die ein- und mehrkernigen Leukocyten des Blutes durch ihre Grösse und ihren Protoplasmagehalt sich auszeichnen, sieht man das Knochenmark von pyoider Beschaffenheit; es hat eine eitergelbe Farbe, rötet sich in der Luft und ist von einer beinahe schmierbaren zähen Consistenz.

Diese Veränderung des Knochenmarks findet sich nicht in jedem Falle in allen Knochen, sondern bevorzugt namentlich das Sternum und die grossen Röhrenknochen. Mosler beschrieb einen Fall, bei welchem die Section eine über das ganze Skelet verbreitete Affection des Knochenmarks zeigte, „ganz wie von purulenter Osteomyelitis herrührend".

Die mikroskopische Untersuchung des Knochenmarks ergibt einen Befund, welcher dem oben beschriebenen des intra vitam untersuchten Blutes äusserst ähnlich ist.

Ebenso wie im Blute sind auch im Knochenmark, wo sie ja einen Normalbefund darstellen, die Charcot'schen Krystalle äusserst zahlreich nachzuweisen.

Nach dem Gesagten ist es ersichtlich, dass eine ebenso scharfe Scheidung, wie sie intra vitam aus der verschiedenen Beschaffenheit des Blutes für die leukaemischen Erkrankungen sich ergiebt, aus dem Obductionsbefund des Knochenmarks möglich und notwendig ist.

Die **Milz** zeigt makroskopisch bei den verschiedenen Formen der Leukaemie ganz verschiedenes Verhalten. In der bei weitem grössten Zahl der Fälle von myeloïder Leukaemie schwillt sie zu einem kolossalen Tumor an, dessen Gewicht bis 8 und 10 *kg* betragen kann. Dass in der Mehrzahl der Fälle es sich um eine einfache Hyperplasie des Organs handelt, gilt ebensowohl für die Knochenmarkzellen-Leukaemie als für die Lymphzellenleukaemie. Die Kapsel ist verdickt und an vielen Stellen mit den Nachbarorganen durch adhäsive Stränge verbunden. Der Milztumor ist um so härter, je grösser er ist und je länger die Krankheit bestanden hat. War die Krankheitsdauer eine verhältnismässig kurze, so ist das Organ ziemlich blutreich, während nach sehr chronischem Verlauf sein Blutgehalt gering ist. Die Follikel treten auf dem Durchschnitt nicht scharf aus der Pulpa hervor; der bindegewebige Anteil ist sehr verstärkt.

Fertigt man von frisch herausgeschnittenen Stücken solcher Milz Deckglastrockenpräparate an, so findet man, dass das Gewebe zahlreiche Elemente enthält, die denen des Knochenmarks entsprechen und hier

weder unter normalen Verhältnissen, noch bei Lymphaemieen auftreten. Diese **myeloïde Entartung** der Milz hat Ehrlich zuerst nachgewiesen, und seitdem ist sie vielfach als ein charakteristischer Befund der myeloïden Leukaemie beschrieben worden. Ob sie eine diffuse oder nesterartige ist, muss durch weitere Arbeiten erst noch aufgeklärt werden. Mit Hilfe der von Benda gefundenen Methode, die neutrophile Granulation auch im Schnitt darzustellen, wird diese Aufgabe nunmehr lösbar sein. —

Es mag an dieser Stelle hervorgehoben werden, dass gerade in der jüngsten Zeit eine myeloïde Umwandlung in der Milz oder in Lymphdrüsen auch bei anderen als myelaemischen Zuständen gefunden worden ist. So beschreibt Frese einen Fall von Knochenmarkcarcinom, bei dem eine myeloïde Umwandlung in der Milz eingetreten war. Dieser Autor ist geneigt, in dem Vorgang ein vicariierendes Eintreten der Milz für die zerstörte Function des Knochenmarks zu sehen. — Dominici hat diese Frage auch experimentellen Prüfungen unterworfen, und es ist ihm geglückt, eine myeloïde Umwandlung in der Milz der Meerschweinchen in verschiedenen Zuständen hervorzurufen, beziehungsweise nachzuweisen: z. B. während der Trächtigkeit, bei posthaemorrhagischer Anaemie, bei der Infection mit Bac. Typhi abdominalis, bei experimenteller Tuberculose. —

Bisher können wir uns über die Bedeutung und das Zustandekommen der myeloïden Umwandlung nicht ausreichend Rechenschaft geben; aber so viel steht wohl ausser Zweifel, dass die ungeheure Vermehrung der Knochenmarkzellen im Blut zum Teil auf eine Production in diesem neugebildeten Myeloïdgewebe zurückzuführen ist.

Von dem Auftreten des proliferierenden Myeloïdgewebes in der Milz abgesehen, sind wir über das Wesen und die Bedeutung des Milztumors bei der Knochenmarkzellen-Leukaemie noch gänzlich im Unklaren.

Für den Befund an den **Lymphdrüsen,** und zwar sowohl den peripherischen als den visceralen, gilt das über die Milz Gesagte: Ihre Anschwellung, deren Grad und Ausdehnung in den verschiedenen Fällen ausserordentlich von einander abweicht, sind nach Virchow reine Hyperplasieen, zu denen sich Bindegewebswucherung gesellen kann. Auch in den geschwollenen Lymphdrüsen findet sich vielfach myeloïde Entartung, welche die Beteiligung der Drüsen an der Überproduction von Knochenmarkzellen beweist.

Die **Leber** findet sich entsprechend der Schilderung der klinischen Symptome ebenfalls in einer grossen Zahl von Fällen sehr erheblich vergrössert. Zumeist handelt es sich hier wohl auch lediglich um eine hyperplastische Zunahme des Lebergewebes; wie weit aber auch lymphatische

Neubildungen, die bei der Lymphzellenleukaemie in der Leber unstreitig sehr häufig nachgewiesen sind, in der Leber der myeloïden Leukaemie vorkommt, darüber fehlt es bisher an genügend zuverlässigem Material. Virchow hebt bei der genauen Schilderung dieses Befundes ausdrücklich hervor, ihn bei „Lymphaemischen“ gemacht zu haben.

Es ist nun überhaupt an der Hand der in der Litteratur niedergelegten Obductionsprotokolle ausserordentlich schwer, ein Urteil darüber zu gewinnen, wie weit die allgemeine Neigung zu **Lymphombildung** durch welche zweifellos die Lymphzellenleukaemie in hohem Grade sich auszeichnet, auch bei der myeloïden Leukaemie besteht. Es scheint mir jedoch kein Zweifel darüber zu walten, dass sie bei dieser Krankheit in unvergleichlich geringerem Masse vorhanden ist, wenn sie auch in einzelnen gut beobachteten und als Myelaemie sicher gekennzeichneten Fällen beschrieben wird.

Wenn wir nun von den durch Anaemie, Haemorrhagieen und Tumorbildung bedingten Veränderungen der übrigen Organe absehen, so finden sich nur wenig Abweichungen von der Norm, welche in einen Zusammenhang mit der leukaemischen Erkrankung gebracht werden können. Es ist sogar gerade der völlig negative Befund hervorzuheben, welchen z. B. die Respirationsorgane aufweisen, selbst in Fällen, in welchen monatelang der Patient durch arge Atemnot und heftigen, fast unstillbaren Hustenreiz gequält worden ist. — Von Seiten des Herzens erwähnt Ehrlich den Befund einer ulcerösen Endocarditis, über deren Abhängigkeit von der Leukaemie ein Urteil sich nicht fällen lässt. Mehrfach finden sich entsprechend den bei Lebzeiten häufig zu beobachtenden schweren Durchfällen diphtherische Geschwüre des Darms, insbesondere des Dickdarms, vermerkt.

In neuerer Zeit sind ferner auch, angeregt durch die entsprechenden Beobachtungen bei progressiver perniciöser Anaemie, Untersuchungen am **Centralnervensystem** bei Leukaemischen gemacht worden, und einige Fälle hiervon (Nonne) scheinen myeloïde Leukaemie zu betreffen. In dem einen Falle fand sich, unregelmässig in einzelnen Herden verteilt, mehr oder weniger fortgeschrittene acute Myelitis, ferner geringe Sclerosierung einzelner Bezirke der Hinterstränge.

Von Seiten der **Nieren** sind besonders die ja zweifellos im engsten Zusammenhang mit dem Krankheitsprocesse stehenden Harnsäureeinlagerungen hervorzuheben.

Die Befunde im **Auge** entsprechen dem bei der Symptomatologie beschriebenen Augenspiegelbefund. — Dass auch das **Ohr** häufig bei den Leukaemischen erkrankt, geht aus der oben citierten Arbeit von

Schwabach hervor; nach seinen anatomischen Untersuchungen, die allerdings vorzugsweise Lymphzellenleukaemie zu betreffen scheinen, finden sich in der grossen Mehrzahl der Fälle entweder Haemorrhagieen und deren Folgen, oder Lymphocytenanhäufungen. Die Veränderungen zeigen sich sowohl im äusseren Ohr als im Mittelohr, am allermeisten jedoch im Nervenapparate des Organs.

d) Verlauf und Dauer. Prognose.

Der Beginn der Krankheit ist ein schleichender, und alle bisher beobachteten Fälle gelangten in einem Stadium in ärztliche Behandlung, in welchem alle Symptome bereits zu vollster Höhe ausgebildet waren. Es ist aber schon an anderer Stelle hervorgehoben, dass auch dann noch der Allgemeinzustand des Kranken ein durchaus befriedigender sein kann. Ohne dass die leukaemischen Erscheinungen sich bessern, ja sogar wenn sie an Stärke zunehmen, können die Kräfte der Patienten sich viele Monate, selbst Jahre hindurch auf guter Höhe halten. Zuweilen kommt es allerdings schon in leichteren Stadien unerwartet zu schweren Zwischenfällen oder auch zum Exitus durch den Eintritt schwerer Blutverluste oder einer Hirnapoplexie. Ein rascher Verfall trit in der Regel ein, wenn durch andauernde starke Blutverluste, Fieber oder Diarrhoeen eine schwere Anaemie erzeugt und der Ernährungszustand rapid herabgesetzt wird. Der schlimme Ausgang pflegt dann, da die Widerstandsfähigkeit des Körpers gegen so schwere Angriffe nur eine äusserst geringe ist, sehr schnell sich vorzubereiten. Unter allgemeinem Marasmus, den ärgsten subjectiven Beschwerden aller Art und dem Hinzutritt von allerlei Complicationen, wie Pleuritis, Peritonitis, allgemeinem Anasarca, tritt der Exitus letalis ein. In manchen Fällen sind schwere Hirnsymptome: Delirien, Tobsuchtsanfälle, tiefes Coma die sicheren Vorboten des unmittelbar bevorstehenden Todes gewesen.

Zuweilen beobachtet man aber auch nach dem Eintritt schwerer Erscheinungen ein Zurückgehen derselben und einen neuen Aufschwung der Kräfte. Damit gehen Hand in Hand sehr erhebliche Rückbildungen mancher leukaemischen Symptome: das Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen wird günstiger, die Tumorbildung, insbesondere die der Milz, geht in erheblichem Masse zurück, das Fieber weicht, die Ernährung und die Kräfte heben sich wieder von neuem, und manche Patienten können sogar einem anstrengenden Berufe wieder nachgehen. Derartige Schwankungen im Verlaufe zeigen sich bei manchen Kranken zu wiederholten Malen, wie sie ja schliesslich bei jeder chronisch verlaufenden Krankheit beobachtet werden. Sie sind dagegen gar nicht mit dem völligen Schwinden der Symptome in Vergleich zu setzen, welches

wir bei der progressiven perniciösen Anaemie beobachten können; denn in keinem Augenblicke hört die myeloïde Leukaemie auf, durch den morphologischen Blutbefund scharf ausgeprägt zu sein, wenn auch die subjectiven und anderweitigen objectiven Symptome in hohem Grade gemildert sind.

Ein acuter Verlauf der myeloïden Leukaemie ist in ausreichender Weise bisher nicht beschrieben worden. Fast alle Erkrankungen von acuter Leukaemie waren Lymphaemieen, und nur der Verwechslung der grossen Lymphocyten mit den grossen mononucleären Leukocyten ist es zuzuschreiben, dass mehrere derartige Fälle als Knochenmarkzellen-Leukaemie gedeutet worden sind. Nur Cabots beide Fälle von acuter Leukaemie, die wegen ihrer höchst auffallenden engen Beziehung zu einander schon oben (s. S. 114) erwähnt worden sind, scheinen wahre Myelaemieen gewesen zu sein. Eine genaue Analyse des Blutes ist aber leider auch hier nicht gegeben.

Die Gesamtdauer der Erkrankung beträgt — soviel können wir trotz der Unbestimmtheit ihrer Anfänge sagen — mindestens sechs Monate; in der Regel dauert sie länger als ein Jahr; in je einem Falle von Virchow und von Hindenburg lässt sich eine Dauer der Krankheit von vier Jahren annehmen.

Die **Prognose** ist eine absolut schlechte. Kein einziger der in der älteren Litteratur erwähnten Fälle von Heilung der Krankheit hält der heutigen Prüfung seiner Zugehörigkeit zur myeloïden Leukaemie Stich; wir müssen daher sagen: die myeloïde Leukaemie ist unheilbar; in verhältnismässig kurzer Frist, durch keinerlei therapeutische Massnahme aufhaltbar, führt sie zum Tode.

e) Complicationen.

Wir haben gesehen, dass die myeloïde Leukaemie sehr leicht ausser dem Blute selbst und den blutbildenden Organen andere Organe des Körpers in Mitleidenschaft zieht, und zwar vornehmlich durch Haemorrhagieen und durch Geschwulstbildung. Aber ausserdem kommen — was bei einem so chronischen Leiden nicht überraschend ist — auch anderweitige Erkrankungen vor, die ausser Zusammenhang mit den eigentlichen leukaemischen Processen stehen und vielleicht nur auf dem wenig widerstandsfähigen Boden einen besonders günstigen Entstehungsherd finden. Erwähnt werden Phthisis pulmonum, Endocarditis, Nephritis, Amyloid der Leber, der Niere, Diabetes.

Diese Complicationen erregen unser Interesse nur in geringem Masse; aber es wendet sich ganz besonders den eigentümlichen Einflüssen zu, welche acute Infectionskrankheiten, namentlich septischen Cha-

rakters, auf den leukaemischen Process bewiesen haben. Es sind mehrfach Fälle von myeloïder Leukaemie beschrieben worden, in welchen alle Erscheinungen der Erkrankung unter dem Einflusse einer acuten Infection einen äusserst starken Rückgang zeigten. Solche Fälle betrafen Complicationen mit Phthisis pulmonum, Influenza, Sepsis, Erysipel. In ganz besonderem Masse hat das **Erysipel** eine modificierende Kraft auf den gesamten leukaemischen Process bewiesen. So beschreibt unter anderen Richter ausführlich einen derartigen Fall, bei welchem sich eine Abnahme der weissen Blutkörperchen von 380.000 auf 29.100 unmittelbar an den Ausbruch eines Erysipels anschloss. Auch der Allgemeinzustand der Patientin besserte sich erheblich; das Fieber hörte auf, der Ernährungszustand hob sich.

Wohl der ausgeprägteste dieser Fälle ist der jüngst von E. Kraus geschilderte. Auch in diesem schloss sich an den Ausbruch eines umschriebenen Erysipels ein völliges Zurückgehen aller leukaemischen Symptome, auch derer des Blutes, an. Das Erysipel ging über in eine subacut verlaufende Diplo- und Streptococceninfection, hierdurch wurde eine inveterierte Tuberculose generalisiert, und der Patient kam zum Exitus, nachdem er noch etwa einen Monat als von der Leukaemie „geheilt" gelebt hatte. Bei der Obduction konnte, ausser einem mässig grossen Milztumor, kein anatomisches Zeichen der überstandenen Leukaemie gefunden werden; auch der untersuchte Anteil des Knochenmarks zeigte sich normal.

Auch nach der umgekehrten Richtung können acute Infectionskrankheiten das Verhalten der Leukaemie — insbesondere des Blutbefundes — erheblich abändern, nämlich durch die Erzeugung sehr starker Hyperleukocytosen, welche das vorher rein leukaemische Blutbild vorübergehend völlig verwischen können.

Über den Zusammenhang der myeloïden Leukaemie und der Lymphaemie, insbesondere über die Möglichkeit des Überganges der einen Erkrankung in die andere, lässt sich ein abschliessendes Urteil zur Zeit noch nicht fällen; dieser Übergang ist mehrfach behauptet, aber bisher noch nicht durch eine genaue morphologische Analyse des Blutes in allen Stadien bewiesen worden.

So wird z. B. vielfach eine Behauptung v. d. Weys citiert, der in einem Falle von sicherer myeloïder Leukaemie Anfang Juli 66·5 % Myelocyten fand, während er im August und September 96·3 % einkernige, körnchenfreie weisse Blutkörperchen, die er für Lymphocyten erklärt, constatierte. Nach der Beschreibung des Autors steht aber der Annahme nichts im Wege, dass diese 96·3 % körnchenfreie einkernige Zellen gänzlich oder teilweise die gewöhnlichen grossen mononucleären Leukocyten (Naegelis „Myeloblasten") waren. Es könnte sich in diesem Falle ein Vorgang abgespielt haben, der bei schweren Anaemieen beobachtet worden ist, dass nämlich ein völliger Schwund der neutrophilen Granula unter dem Einfluss des allgemeinen Marasmus eintrat. —

Über die Beziehungen der progressiven perniciösen Anaemie zur Leukaemie, welche Litten angenommen hat, cf. Anaemie II, S. 164.

f) Diagnose.

Die Diagnose einer Erkrankung, deren Abgrenzung von anderen ähnlichen Zuständen auf der besonderen Beschaffenheit des Blutes beruht, kann und darf nur mit Hilfe der mikroskopischen Blutuntersuchung gestellt werden; und zwar ist die für diesen Zweck unentbehrliche Methode die des gefärbten Trockenpräparates, in welchem die verschiedenen Granulationen des Blutes genügend gekennzeichnet und auch die nicht granulierten Zellen, besonders die grossen mononucleären Leukocyten und die Lymphocyten durch geeignete Färbung gut unterscheidbar gemacht werden.

Damit soll natürlich nicht geleugnet werden, dass in ausgesprochenen Fällen der Erkrankung schon die Untersuchung des frischen ungefärbten Blutes nicht nur die Diagnose der Leukaemie, sondern auch die der besonderen Art der Leukaemie ermöglicht. Der sehr Geübte ist durchaus im stande, die verschiedenen Granulationsformen auch im ungefärbten Blut von einander zu unterscheiden, nachdem die Färbungsmethoden uns ihre genaue Kenntnis verschafft haben. Aber gerade in den Fällen, welche der Diagnostik Schwierigkeiten bereiten und einer genaueren Analyse des Anteils der einzelnen weissen Blutkörperchen bedürfen, ist die Anwendung des Trockenpräparates und der Triacidfärbung oder einer gleichwertigen unerlässlich.

Es wäre nun, um das für die Diagnose Wichtige hier anzuführen, notwendig, das im allgemeinen Teile (S. 119) und in der speciellen Symptomatologie (S. 115) so ausführlich Besprochene noch einmal hier zu wiederholen. Es wird aber hinreichen, die für die praktische Diagnose wichtigsten Punkte hier kurz zusammenzustellen und bezüglich der eingehenden Begründung auf die erwähnten beiden Capitel zu verweisen.

Wir haben, unabhängig von sonstigen klinischen Befunden, eine Erkrankung als myeloïde Leukaemie zu bezeichnen, wenn

1. die granulierten mononucleären Leukocyten (Ehrlichs Myelocyten) einen erheblichen Anteil sämtlicher weisser Zellen ausmachen. Ihr Auftreten im Blut ist zwar immer etwas Anormales, aber selbst bei ziemlich hohen Procentsätzen erreichen sie in nicht leukaemischen Zuständen doch nur absolute Werte, welche weitab unter den niedrigsten bisher bei myeloïder Leukaemie beobachteten liegen. Um so grösser ist daher die diagnostische Bedeutung dieser Zellart, je grösser der Bruch W : R ist.

2. Die eosinophilen ein- und mehrkernigen Zellen müssen beträchtliche Vermehrung im Vergleiche zur Norm zeigen. Ihre Procentzahlen sind zwar oft nicht höher als die hochnormalen (3 bis 4 %), aber im Cubikmillimeter des leukaemischen Blutes sind unvergleichlich mehr Zellen dieser Art als bei den höchsten bisher beobachteten Fällen reiner Eosinophilie.

3. Die Mastzellen müssen sich stets absolut in hohem Grade vermehrt finden.

4. Kernhaltige rote Blutkörperchen von vorwiegend normoblastischem Charakter müssen leicht zu finden sein.

Diese eben noch einmal kurz zusammengefassten qualitativen Veränderungen des morphologischen Blutes sind es, welche zur Diagnose der myeloïden Leukaemie führen. Aber es ist streng an der Forderung Ehrlichs festzuhalten, dass auch jedes dieser Merkmale deutlich vorhanden sein muss; und nicht jedes für sich, sondern nur in ihrer Gesamtheit führen und zwingen sie zur Diagnose der myeloïden Leukaemie.

Dagegen hat sich, wie aus den in der Symptomatologie gegebenen Daten hervorgeht, die einfache quantitative Betrachtung, die blosse Bestimmung des Zahlenverhältnisses von weissen zu den roten Blutkörperchen, welche früher ausschliesslich massgebend gewesen ist, nicht als zuverlässig erwiesen. Denn erstens kennen wir echte Fälle von Knochenmarkzellen-Leukaemie, in denen W : R einen sehr niedrigen Wert hat, z. B. 1 : 200 (v. Noorden), und zweitens kommen einfache neutrophile Hyperleukocytosen vor, bei denen W : R einen sehr grossen Bruch 1 : 50, 1 : 30, 1 : 25, 1 : 15 darstellt.

Ebenso hat die Verwertung rein klinischer Symptome für die Diagnose sich nicht als ausreichend erwiesen. Die Tumorbildung von Milz und Lymphdrüsen, die Schmerzempfindlichkeit der Knochen, Haemorrhagieen der verschiedensten Art sind zwar im hervorragendsten Masse geeignet, den Arzt auf die richtige Diagnose zu leiten, aber bewiesen kann sie mit ihrer Hilfe nicht werden. Ferner sei hier noch einmal an die mehrfach erwähnten Fälle erinnert, welche den charakteristischen Blutbefund darboten, ohne eines der genannten groben klinischen Merkmale zu besitzen.

Ebenso ist für die Unterscheidung von allen Zuständen, welche in ihren allgemeinen klinischen Erscheinungen Ähnlichkeiten mit der Leukaemie aufwiesen: schwere Anaemie, septische Processe, Intermittens etc. die Untersuchung des Blutes ausschlaggebend.

Mit besonderer Vorsicht ist allerdings der negative Ausfall der genauen Blutanalyse dann zu verwerten, wenn der Verdacht nicht abzuweisen ist, dass durch eine intercurrente Erkrankung, z. B. septischer

Art, eine vorhandene Leukaemie maskiert wird; denn wie der auf S. 137 beschriebene Fall beweist, kann das Bild der myeloïden Leukaemie dadurch völlig ausgelöscht werden. In weniger extrem liegenden Fällen bleiben noch immer eines oder mehrere der morphologischen Cardinalsymptome erkennbar und bestärken einen bestehenden Verdacht auf eine Myelaemie oder erwecken ihn; ihr sicherer Nachweis ist dann zuweilen erst nach Ablauf der betreffenden Complicationen zu führen.

g) Therapie.

Die Besprechung der Therapie der Knochenmarkzellen-Leukaemie ist leider nicht mehr als eine Aufzählung all' der Versuche, welche man zur Heilung dieser Krankheit gemacht hat, und welche man sämtlich hat fehlschlagen sehen. In dieser Beziehung besteht nicht der mindeste Unterschied zwischen der lymphatischen und der myeloïden Leukaemie, und es kann daher bezüglich dieses Punktes gänzlich auf den betreffenden Abschnitt bei der Lymphzellenleukaemie hingewiesen werden (s. S. 77).

In Anbetracht der viel grösseren Häufigkeit der Milzgeschwulst bei der myeloïden Leukaemie sei hier nur noch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die früher mehrfach zu Heilzwecken versuchte Splenectomie entschieden zu verwerfen ist. Infolge der gewöhnlich kolossalen Grösse des Tumors, sowie der durch die Blutbeschaffenheit sehr erhöhten Verblutungsgefahr hatte schon die Operation selbst in den meisten Fällen den Tod zur Folge. Wurde die Operation überstanden, so zeigte sich in keinem Falle auch nur der geringste günstige Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Auch alle unsere theoretischen Vorstellungen über die Bedeutung des Milztumors bei der myeloïden Leukaemie sind für uns Grund genug, die Splenectomie durchaus abzulehnen, und mit Recht führen neuere Autoren (F. Kraus, Braun u. a.) unter der Contraindication der Milzexstirpation die Leukaemieen an.

Einige Hoffnungen, einmal ein Heilverfahren für leukaemische Zustände zu finden, knüpfen sich an die Thatsache der Beeinflussung der Krankheit durch intercurrente Infectionen (s. S. 137). Das Bestreben muss darauf gerichtet sein, bestimmte Abschwächungen der Infectionen oder Intoxicationen zu finden, die ausreichend sind, den leukaemischen Process zum Stillstand zu bringen, ohne doch das Leben des Patienten zu gefährden. Die bisher in dieser Richtung angestellten Versuche sind leider ohne Resultat geblieben.

Litteratur.*)

Bloch und Hirschfeld, Zur Kenntnis der Veränderungen am Centralnervensystem bei der Leukaemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1900, Bd. 39.

Braun, Chirurgie der Blutgefässdrüsen. Stuttgart 1900 (Ebstein-Schwalbes Handbuch).

Cabot, Clinical examination of the blood. London, New-York 1900.

— Acute Leukaemia. Boston med. Journ. 1894, Bd. 131.

Dominici, Sur la transformation myeloïde. Compt. rend. de la soc. de biolog. 1900, Nr. 34 (und vorangehende Nummern).

Ebstein, Über die Beziehungen der sogenannten harnsauren Diathese zur Leukaemie. Virchows Archiv 1900, Bd. 154.

Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin 1891.

v. Emden, Bijdragen tot de Kennis van het Blood. Leiden 1896.

Erben, Zur Kenntnis der chemischen Zusammensetzung lymphaemischen Blutes. Zeitschrift f. klin. Medicin 1900, Bd. 40.

Frese, Über schwere Anaemie bei metastatischer Knochencarcinose und über eine „myeloïde Umwandlung" der Milz. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 68, 1900.

Freudenstein, Über Fieber und fieberhafte Complicationen bei perniciöser Anaemie und Leukaemie. Inaug.-Dissertation, Berlin 1895.

v. Hayek, Über Fieber bei Leukaemie. Wiener klin. Wochenschr. 1897, Nr. 20.

Hindenburg, Zur Kenntnis der Organveränderungen bei Leukaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1895, Bd. 54.

Hirschlaff, Über Leukaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1899, Bd. 62.

F. A. Hoffmann, Lehrbuch der Constitutionskrankheiten. Stuttgart 1893.

Köttnitz, Peptonurie bei einem Falle von lienaler Leukaemie. Berliner klin. Wochenschrift 1890.

Kraus und Chvostek, Über den Einfluss von Krankheiten, besonders von anaemischen Zuständen auf den respiratorischen Gaswechsel. Zeitschr. f. klin. Medicin 1893, Bd. 22.

E. Kraus, Ein durch eine intercurrente Infectionskrankheit als abgeheilt zu betrachtender Fall von medullärer lienaler Leukaemie. Beiträge zur inneren Medicin. Wien 1900.

F. Kraus, Krankheiten der sogenannten Blutdrüsen. Stuttgart 1900 (Ebstein-Schwalbes Handbuch).

Laache, Die Krankheiten des Blutes und der blutbereitenden Organe. Ebstein-Schwalbes Handbuch, Stuttgart 1900.

Lilienfeld, Haematologische Untersuchungen. Inaug.-Dissertation, Berlin 1893.

v. Limbeck, Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes. 2. Aufl., Jena 1896.

Litten, Behandlung der Bluterkrankungen und der haemorrhagischen Diathese. Penzoldt-Stintzings Handbuch der spec. Therapie, Jena 1895.

*) Vgl. die Anmerkung zum Litteratur-Verzeichnis in „Anaemie", Teil I.

Litten, Die Krankheiten der Milz. Dieses Handbuch, dieser Band, III. Teil.
— und Michaelis, Über die Granula der Leukocyten, ihre chemische Beschaffenheit und ihre Beziehungen zu den Löwit'schen Leukaemieparasiten. Medicin. Woche 1900, 2. August.
Löwit, Die Leukaemie als Protozoeninfection. Wiesbaden 1900.
— Weitere Beobachtungen über die Parasiten der Leukaemie. XVIII. Congr. f. innere Medicin 1900.
— Weitere Beobachtungen über die specifische Färbung der Haemamoeba leukaemiae magna. Beitr. zur pathol. Anatomie und zur allgem. Pathologie XXVIII, 1900.
Magnus-Levy, Über den Stoffwechsel bei acuter und chronischer Leukaemie. Virchows Archiv 1898, Bd. 152.
Matthes, Zur Chemie des leukaemischen Blutes. Berliner klin. Wochenschr. 1894, Nr. 23, 24.
Milchner, Über die Emigration von Mastzellen bei myelogener Leukaemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1899, Bd. 37.
Minkowski, Über Leukaemie und Leukocytose. 17. Congr. f. innere Medicin 1899.
Mosler, Die Pathologie und Therapie der Leukaemie. Berlin 1872.
— Krankheiten der Milz. Ziemssens Handbuch, 2. Aufl., Bd. 8, S. 2.
— Zur Symptomatologie der myelogenen Leukaemie. Virchows Archiv 1873, Bd. 57.
E. Neumann, Die Charcot'schen Krystalle bei Leukaemie. Virchows Archiv 1889, Bd. 116.
— Über myelogene Leukaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1878, Nr. 6, 7, 9, 10.
— Über die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung. Archiv f. Heilkunde 1869, Bd. 10.
— Ein Fall von Leukaemie mit Erkrankung des Knochenmarks. Archiv f. Heilkunde 1870, Bd. 11.
Nonne, Über Degenerationsherde in der weissen Substanz des Rückenmarks bei Leukaemie. Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1897, Bd. 10.
v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893.
Obrastow, Zwei Fälle von acuter Leukaemie. Deutsche med. Wochenschr. 1890, Nr. 50.
Pfeiffer, Über den Faserstoffgehalt des leukaemischen Blutes. Centralbl. f. innere Medicin 1898, Nr. 1.
P. F. Richter, Leukaemie und Erysipel. Charité-Annal. XXI, 1895.
Rieder, Beiträge zur Kenntnis der Leukocytose. Leipzig 1892.
Rywosch und Berggrün, Über das Verhalten des leukaemischen Blutes bei Einleitung von Kohlensäure. Wiener med. Wochenschr. 1893, Nr. 50.
Schmidt-Rimpler, Die Erkrankungen des Auges im Zusammenhange mit anderen Krankheiten. Dieses Handbuch 1898, Bd. 21.
Schwabach, Über Erkrankungen des Gehörorgans bei Leukaemie. Zeitschr. f. Ohrenheilkunde 1897, Bd. 31.
Stern, Über traumatische Entstehung innerer Krankheiten. Jena 1900.
Sticker, Beitrag zur Pathologie und Therapie der Leukaemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1888, Bd. 14.
Türk, Über die Haemamoeben Löwits im Blute Leukaemischer. XVIII. Congr. f. innere Medicin 1900.
Vehsemeyer, Die Behandlung der Leukaemie. Berlin 1894.
Virchow, Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt a. M. 1856.
Westphal, Über das Vorkommen der Charcot-Leyden'schen Krystalle beim Lebenden. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1891, Bd. 47.
v. d. Wey, Beiträge zur Kenntnis der Leukaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1896, Bd. 57.

III.

DIE HAEMOGLOBINAEMIE

(MIT AUSNAHME DER PAROXYSMALEN HAEMOGLOBINURIE)

VON

DR. A. LAZARUS.



Das Wort **Haemoglobinaemie** bezeichnet einen Zustand, bei welchem das Haemoglobin in der Blutflüssigkeit gelöst sich vorfindet. Wir können nicht mit völliger Sicherheit darüber aussagen, ob es eine physiologische Haemoglobinaemie gibt. Es findet sich nämlich ausnahmslos im Serum jeder den Blutgefässen entnommenen Blutprobe Haemoglobin (Hayem), wenn auch in der Regel nur in Spuren; ob aber der Farbstoff erst in vitro durch den Untergang einiger weniger roter Blutkörperchen frei wird, oder ob schon der flüssige Anteil des noch im Kreislaufe befindlichen Blutes diese geringen Mengen Haemoglobin enthält, sind wir nicht im stande zu entscheiden.

In der Regel versteht man denn auch unter Haemoglobinaemie einen pathologischen Zustand, welcher dadurch erkennbar wird, dass das Serum des aus der Ader entleerten Blutes einen beträchtlichen Haemoglobingehalt aufweist, selbstverständlich unter der Voraussetzung, dass die Blutgerinnung oder die Abscheidung des Serums in keiner Weise durch grobe mechanische oder andere physikalische, beziehungsweise chemische Einflüsse gestört worden ist. Aus solchem Verhalten des Serums schliesst man, dass ein Teil des Haemoglobins bereits innerhalb der Blutbahn im Plasma gelöst enthalten war.

Das Vorhandensein von Haemoglobin im Plasma des strömenden Blutes ist nur durch die Zerstörung von Erythrocyten innerhalb der Blutbahn („Haemocytolyse“) erklärlich; wenn die Verbindung von Stroma und Blutfarbstoff sich gelöst hat, verbleiben die beiden Bestandteile als „Schatten“, beziehungsweise als im Plasma gelöster Farbstoff in der Bahn, bis sich das Blut ihrer erledigt.

Bei einer Darstellung der Haemoglobinaemie drängen vor allem die Fragen auf Beantwortung: Welche Ursachen führen die Haemocytolyse herbei? Welche Wirkungen vermögen die beiden getrennten Bestandteile der Erythrocyten, insbesondere das freie Haemoglobin, auszuüben? Und schliesslich, welches sind die endgiltigen Schicksale der beiden Körper?

Es überschritte nun weit die diesem Handbuche obliegende Aufgabe, alle zur Blutkörperchenauflösung führenden Vorgänge zu besprechen; nur ein ganz geringer Bruchteil derselben beansprucht ein klinisches Interesse. In erster Reihe sollen deshalb nur diejenigen Erkrankungen, beziehungs-

weise Vergiftungen, unter deren Einfluss beim Menschen eine Haemoglobinaemie beobachtet worden ist, erwähnt werden, wobei wir von der Voraussetzung ausgehen, dass auch alle Arten von Haemoglobinurie, welche klinisch zur Beobachtung gekommen sind, hierher gehören; denn nach allgemeinen Anschauungen ist eine Haemoglobinurie ohne eine vorausgehende Haemoglobinaemie nicht denkbar.

Ferner sollen solche Vergiftungen hier mitangeführt werden, als deren Folge beim Menschen zwar schwere Erkrankung und Tod bekannt geworden ist, ohne dass eine Haemoglobinaemie bisher beobachtet werden konnte, bei denen aber der Tierversuch es wahrscheinlich macht, dass die Gefährlichkeit des betreffenden Stoffes zum Teil durch eine blutkörperchenzerstörende Eigenschaft bedingt ist. Überhaupt haben eine Reihe der wichtigsten Fragen bisher durch Beobachtungen am Menschen wegen Spärlichkeit oder ungenügender Verwertung des Materials ihre Erledigung noch nicht gefunden, und es wird deshalb vielfach notwendig sein, die Ergebnisse von Tierversuchen zur Erklärung mit heranzuziehen.

Zunächst sind es eine kleine Zahl von Vergiftungen, bei denen eine Haemoglobinaemie beobachtet worden ist. Die sie hervorrufenden Substanzen bezeichnet man deshalb als **„Blutgifte“** oder nach Ehrlichs Vorgang genauer als **„Blutkörperchengifte“.** Die zerstörende Wirkung aller dieser Stoffe besteht nach Ehrlich darin, dass sie zunächst das Stroma „Discoplasma“ angreifen, dessen Function es ist, nicht nur die Form der Blutscheibe zu fixieren, sondern auch den Austritt von Haemoglobin aus der Zelle und den Eintritt fremder Stoffe in den Zellleib zu verhindern. Erst wenn das Discoplasma functionsunfähig gemacht ist, ist das Haemoglobin den Einflüssen des Giftes, beziehungsweise der Blutflüssigkeit, ausgesetzt.

Diese schon vor langer Zeit von Ehrlich aufgestellte Hypothese hat eine glänzende Bestätigung in neueren Arbeiten Bordets erfahren. Bei der durch fremde Serumarten hervorgerufenen Haemolyse (s. unten) handelt es sich, wie Ehrlich und Morgenroth nachgewiesen hatten, um eine chemische Bindung zwischen bestimmten Gruppen des Serums und der Erythrocyten; aus Bordets Versuchen geht nun hervor, dass der bindende („verankernde“) Anteil der roten Blutkörperchen in ihrem Stroma enthalten ist.

Die in manchen Lehrbüchern noch geübte Einteilung der Blutgifte in solche, welche primär die Körperchen auflösen, und solche, welche erst zur Methaemoglobinbildung innerhalb der Erythrocyten und dann zu ihrem Zerfall führen, ist nicht ganz scharf innezuhalten, weil bei stärkeren Graden der Vergiftung die Unterschiede

sich gänzlich verwischen, übrigens auch für die schwächeren Grade die Urteile der verschiedenen Autoren oft von einander abweichen.

A. An die Spitze sei eine kleine Zahl von praktisch weniger bedeutsamen Giften gestellt, welche direct zur Haemocytolyse führen können, ohne das Haemoglobin noch zu modificieren.

1. Eine nach Kobert gar nicht seltene Vergiftung, deren Wesen in einer äusserst starken Auflösung der roten Blutkörperchen besteht, ist die mit dem Knollenblätterpilz, *Amanita phalloides.* Das hierbei wirksame Gift ist nach Kobert ein Toxalbumin, das Phallin, welches sowohl in frischen wie getrockneten Pilzen gefunden ist, und dessen blutauflösende Fähigkeiten im Experimente nachzuweisen sind.

2. Weniger heftig ist die zuweilen durch den Genuss der frischen Lorchel, *Helvella esculenta,* herbeigeführte Vergiftung. Boström und Ponfick haben experimentell diese Vergiftung studiert und als Haemoglobinaemie erkannt; beim vergifteten Menschen konnte sie allerdings bisher nicht constatiert werden. Nach Ponfick kommt es übrigens unter dem Einflusse dieses Giftes auch zur Methaemoglobinbildung.

3. Dem Pflanzenreiche entstammen ferner die sogenannten Saponinsubstanzen (Kobert). Das sind Glykoside, deren Namen daher rührt, dass sie in wässeriger Lösung stark schäumen; sie sind von kratzendem Geschmack, reizen die Schleimhäute heftig, erregen unter der Haut Entzündung und Eiterung, im unversehrten Darmcanal werden sie nicht resorbiert, wohl aber bei bestehendem Katarrh oder Ulceration der Schleimhaut. Eine praktische Wichtigkeit kommt aus dieser Reihe namentlich dem in der Kornrade, *Agrostemma Githago,* enthaltenen Sapotoxin, dem Githagin, zu.

4. Dem Tierreiche entstammen einige Gifte, deren blutkörperchenauflösende Fähigkeiten, wenigstens im Experiment, sichergestellt ist: *a)* das Gift des Wassersalamanders, *Triton cristatus, b)* einiger Schlangenarten, z. B. von *Naja tripudians* (Ragotzi).

5. Von anorganischen Giften ist in dieser Reihe zunächst der Arsenwasserstoff zu nennen, dessen blutzerstörende Wirkung häufig beim Menschen beobachtet und im Experiment studiert ist.

6. Auch unter der Einwirkung einiger anorganischer Säuren ist Blutkörperchenauflösung beobachtet worden, so der Schwefelsäure (Bamberger), der Salzsäure (Laache), der Chromsäure (Kobert).

B. Eine zweite Reihe von Giften, welche ebenfalls die Fähigkeit besitzen, rote Blutkörperchen aufzulösen, unterscheidet sich von den bisher aufgezählten dadurch, dass sie das Oxyhaemoglobin des normalen Blutes schon innerhalb der Erythrocyten in Methaemoglobin umwandeln können und erst weiterhin zur Zertrümmerung der Scheiben führen.

Hierher gehört:

1. die für die praktische Medicin nach vielen Richtungen sehr wichtige Vergiftung mit Kali chloricum. Dieses Gift führt die Bildung von Methaemoglobin in den roten Blutkörperchen herbei und im weiteren Verlaufe der Vergiftung zum stärksten Zellzerfall;

2. das Pyrogallol;

3. das Hydrazin und seine Derivate, besonders das Phenylhydrazin, bei welchem Lewin schon Methaemoglobinbildung selbst durch unbeabsichtigte Resorption von der Haut aus beobachtete; ferner das Acetyl-Phenylhydrazin oder Pyrodin; namentlich von letzterem sind häufige Vergiftungen unter schwerer Blutzerstörung beschrieben worden (Renvers);

4. das praktisch sehr wichtige Nitrobenzol oder Mirbanöl und das Phenylhydroxylamin (Hirsch und Edel), welches nach Lewin schneller und in kleineren Dosen als irgend ein anderes Blutgift die schweren Blutveränderungen hervorruft;

5. die besondere Aufmerksamkeit des Arztes beanspruchen das Anilin und seine vielfach in der Therapie verwandten Derivate: das Antifebrin oder Acetanilid, ferner das Phenacetin. In den Lehrbüchern der Toxikologie werden gerade in dieser Gruppe noch eine ganze Reihe anderer Körper erwähnt, bei welchen eine blutauflösende und methaemoglobinbildende Fähigkeit zwar nicht beim Menschen beobachtet, aber durch das Tierexperiment sichergestellt ist;

6. der Schwefelkohlenstoff bei der acuten Vergiftung (Kobert).

7. Nach den Mitteilungen von Plehn, R. Koch u. a. ist die bei tropischer Malaria häufig beobachtete Haemoglobinurie zuweilen eine Folge der Chinindarreichung. Eine genaue Feststellung des Modus, nach welchem das Chinin die Auflösung der roten Blutkörperchen bewirkt, ist meines Wissens noch nicht gegeben.

Zu diesen Vergiftungen im engeren Sinne kommen noch einige andere Momente für die Entstehung einer Haemoglobinaemie in Betracht:

1. einige schwere Fälle verschiedener Infectionskrankheiten sind beschrieben worden, bei welchen unzweifelhaft das Blut im Sinne einer Haemoglobinaemie verändert war. So beschreibt Heubner eine derartige Complication bei Scharlach; und es ist wohl kein Zweifel, dass diese mit den Beobachtungen von Grawitz und von Finkelstein gleichbedeutend ist, die bei acuter Streptococceninfection schwere Haemocytolyse beobachteten. Im Verlaufe eines Typhusrecidivs constatierten Immermann,[1] bei tropischer Malaria Kohlstock, Manson u. v. a. Haemoglobinurie.

---

[1] Bei Durchsicht der Krankengeschichte des betreffenden Falles drängt sich nach den neueren Erfahrungen sehr die Auffassung auf, dass die hier verabreichten grossen Chinindosen wohl für die Haemoglobinurie verantwortlich zu machen sind.

2. die Verbrennung, welche den Körper in so ausgedehntem Masse betrifft, dass sie zu allgemeinen Krankheitserscheinungen führt. Das gesamte klinische Bild, welches die Symptome hervorrufen, ist nach F. A. Hoffmann zum guten Teil durch die nachgewiesene Haemoglobinaemie und als deren Folgeerscheinung zu erklären;

3. bei Erkrankungen, welche mit Cholaemie einhergehen, ist Auflösung der roten Blutkörperchen in hohem Grade beobachtet worden (Stadelmann, Silbermann);

4. als Folge der Transfusion von Blut einer fremden Tierspecies, wie sie vorübergehend zu Heilzwecken empfohlen und geübt worden ist, hat man Auflösung von roten Blutkörperchen beobachtet und gerade deshalb diese Methode verlassen müssen, ja selbst auf die subcutane Injection von Blut einer fremden Tierart verzichtet. Dagegen hat gerade in neuerer Zeit das Tierexperiment die Vorgänge bei dieser Art von Haemolyse einem eingehenden Studium unterworfen und Ergebnisse von höchster allgemeiner biologischer Bedeutung gezeitigt, die vielleicht für die Auffassung der Haemoglobinaemie im allgemeinen, sowie mancher Formen von Anaemie von grösster Wichtigkeit werden können. Wie die Arbeiten von Ehrlich, Morgenroth, Buchner, Bordet u. a. zeigen, beruht die Auflösung der roten Blutkörperchen durch das Serum einer anderen Tierart auf einer chemischen Verbindung, die specifische im Serum vorhandene Körper („Lysine“) mit bestimmten Seitenketten des Erythrocytenprotoplasmas eingehen, oder um den hierfür geltenden Terminus technicus zu gebrauchen, die Lysine des Serums werden von den empfänglichen Blutkörperchen „verankert“, ein Vorgang, der die Zerstörung der betreffenden Erythrocyten bedeutet.

5. eines der Hauptsymptome ist die Haemoglobinaemie bei der noch sehr wenig aufgeklärten sogenannten Winkel'schen Krankheit der Neugeborenen;

6. schliesslich ist diejenige Krankheit zu erwähnen, bei welcher die Haemoglobinaemie das Wesentliche des Bildes ausmacht, und bei der alle Erscheinungen auf die Zerstörung der roten Blutkörperchen und das Freiwerden des Blutfarbstoffes zu beziehen sind: „die paroxysmale Haemoglobinurie“, deren eingehende Schilderung für dieses Handbuch Senator in Band XIX durchgeführt hat.

Nachdem wir so in kurzem die zahlreichen und so sehr verschiedenartigen Ursachen kennen gelernt haben, welche beim Menschen eine Haemoglobinaemie zu erzeugen im stande sind, wenden wir uns zu der genaueren Betrachtung des Vorganges selbst. Dabei ist zu bemerken, dass die histologische Untersuchung des Blutes nur in seltenen Fällen eine genügende Ausbeute findet. Denn in leichteren Fällen sind die

morphologischen Veränderungen nur geringfügig und weichen schnell wieder normalen Verhältnissen; und bei schweren Vergiftungen erfolgt häufig schneller der Exitus letalis, ehe noch in grösserem Umfange die Erscheinungen der Zelldegeneration und -Regeneration sich ausbilden konnten. Aus den äusserst spärlichen Berichten der Autoren, welche die Gelegenheit wahrnahmen, sorgfältige mikroskopische Untersuchungen des menschlichen Blutes bei einer Haemoglobinaemie zu machen, ergiebt sich, dass der Vorgang der Trennung von Stroma und Haemoglobin auf zweierlei Weise vor sich gehen kann. Hierbei muss jedoch gleich erwähnt werden, dass bei manchen Vergiftungen nur die eine oder die andere Art, bei manchen aber beide nebeneinander vorkommen.

Die eine Art der Entstehung der Haemoglobinaemie ist charakterisiert durch die sogenannte „Schattenbildung", d. h. eine allmählich fortschreitende Auslaugung des Haemoglobins aus den Erythrocyten, welche, ohne ihre Umrisse zu verändern, schliesslich als schattenhafte Scheiben oder Ringe eben noch erkennbar bleiben.

Die andere Art zeichnet sich durch hochgradige Gestaltveränderung der in ihrem Haemoglobingehalt zunächst anscheinend unbeeinflussten roten Blutkörperchen aus. Es kommt durch Abschnürung zu den höchsten Graden der Poikilocytose, wie wir sie bei den schwersten Anaemieen kennen gelernt haben. Ein Unterschied der Poikilocytose, welche unter dem Einflusse von Blutgiften entsteht, und derjenigen, welche bei Anaemieen zur Beobachtung kommt, liegt nach einigen Autoren darin, dass die eigenartige Fähigkeit des Discoplasma, auch in den kleinsten Bruchstücken noch immer die Neigung zur Dellenbildung zu bewahren, unter der Giftwirkung verloren gegangen ist.

Neben diesen Gestaltveränderungen treten eigenartige Einlagerungen in den Blutscheiben auf, welche, zwar schon im frischen Blute durch stärkere Lichtbrechung erkennbar, durch geeignete Färbemittel vorzüglich dargestellt werden können. Ehrlich hat gezeigt, dass es sich hierbei um kleine rundliche, oft kernähnliche Körperchen handelt, welche mit besonderer Heftigkeit die das Haemoglobin in der Norm färbenden Farbstoffe an sich reissen und somit aus der weniger stark gefärbten Scheibe hell hervorleuchten; Ehrlich sieht deshalb in ihnen ein modificiertes Haemoglobin und bezeichnet sie als „haemoglobinaemische Innenkörper" (vgl. Abbildung 2, Tafel II). Heinz hat bei Experimenten mit Phenylhydrazin und seinen Derivaten diese Körperchen aus den roten Blutscheiben austreten, sowie in der Blutflüssigkeit, nur von wenig Protoplasma umgeben, umherschwimmen sehen.

In der einzelnen Scheibe sieht man einen solchen Innenkörper oder mehrere, die miteinander wieder zu grösseren confluieren können. Über das endgiltige Schicksal der Körperchen giebt der beobachtete Vorfall

der Auswanderung Aufschluss; der Rest der Scheibe blasst immer mehr ab oder zeigt sich im getrockneten Präparate als kaum noch färbbar und schliesslich eben noch als Schatten erkennbar.

Eine dritte Art der Wirkung einiger Gifte, besonders des Toluylendiamin, auf die roten Blutkörperchen ist häufig im Tierexperiment, allerdings bisher nicht beim Menschen beobachtet worden: der einfache Zerfall der roten Blutscheiben in viele kleine Fragmente ohne Übertritt des Haemoglobins in das Serum. Die Resultate dieser Tierversuche dürfen nicht ohne weiteres auf die menschliche Pathologie übertragen werden, denn die Versuche Stadelmanns weisen darauf hin, dass auch die verschiedenen Tierclassen, ja selbst verschiedene Individuen ein und derselben Classe sich in dieser Beziehung verschieden verhalten können.

Bei schweren Vergiftungen, die nicht einen ganz rapiden Verlauf nehmen, sondern wenigstens einige Tage andauern, treten noch eine Reihe anderer morphologischer Veränderungen auf, welche in eigentümlicher Weise das Ineinanderspielen von Degeneration und Regeneration der Blutzellen anzeigen (vgl. Abbildung 2, Tafel II). Als ein Zeichen einer compensatorischen Reaction des Knochenmarks auf den gesetzten schweren Blutverlust treten zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen in die Bahn, anfangs nur Normoblasten, nach mehreren Tagen, allmählich die erstere Art sogar überwiegend, Megaloblasten, und mit diesen zusammen werden auch die grossen Formen kernloser roter Blutscheiben im Präparate sichtbar. Ehlich und Lindenthal sahen z. B. in einem erst nach 17 Tagen tödlich endenden Falle von Nitrobenzolvergiftung eine solche Anhäufung kernhaltiger roter Blutkörperchen, dass ihr Verhältnis zu den kernlosen zeitweilig die enorme Zahl von 1 : 56 erreichte. Hierbei sind auch eine grosse Menge von Zellen mit Kernteilungsfiguren in allen Stadien mitgezählt. Die meisten von ihnen schienen allerdings einem degenerativen Process bereits verfallen, ehe sie noch den normalen Entwicklungsgang zu kernlosen functionierenden Erythrocyten durchgemacht haben. Diese Art der Neubildung des Blutes durch den Eintritt von Megaloblasten und unreifen, noch in frühem Stadium der Entwicklung befindlichen Zellen haben wir schon an anderen Stellen mehrfach als eine für den Organismus wenig zweckdienliche bezeichnet; dem entspricht denn auch im hier citierten Falle der letale Ausgang. Zu erwähnen ist ferner das bei längerer Dauer der Vergiftung immer zahlreichere Auftreten von Zellen mit polychromatophiler Degeneration.

Als ein Zeichen erhöhter Thätigkeit des Knochenmarks ist wohl auch die in vielen Fällen von Haemoglobinaemie frühzeitig auftretende neutrophile Hyperleukocytose zu betrachten. Allerdings ist aus den bisherigen Krankheitsberichten eine Gesetzmässigkeit des Verhaltens der weissen Blutkörperchen noch nicht abzuleiten; so beobachtete Jakob in zwei tötlich verlaufenden, einander äusserst ähnlichen Fällen von Kali

chloricum-Vergiftung das eine Mal eine hochgradige polynucleäre neutrophile Hyperleukocytose, während in dem anderen Falle nur eine mässige Vermehrung derselben Zellart vorübergehend eintrat. Zudem war in den einzelnen Stadien der Vergiftung der Blutbefund ein sehr wechselnder. Unter welchen besonderen Einflüssen also in diesen Zuständen die Leukocyten stehen, muss Gegenstand weiterer besonderer Untersuchungen sein.

Sehr bemerkenswert sind die bei zahlreichen schweren Vergiftungen beobachteten polynucleären Leukocyten, welche Trümmer von roten Blutscheiben in sich aufgenommen haben („globulifere Zellen").

Auf eine Alteration der Substanz der weissen Zellen unter dem Einflusse des die Haemoglobinaemie erzeugenden Giftes oder des Haemoglobins selbst weisen erstens directe Veränderungen im Protoplasma hin, wie die Auffaserung der Lymphocyten (Krönig), ferner aber das auffallend starke Vorhandensein freier Granulationen (Jakob).

Hervorzuheben ist, dass die Erythrocyten nur zu einem Teile der Zerstörung anheimfallen, und dass je nach der Stärke und Dosis des Giftes eine grössere Zahl von Erythrocyten resistent genug ist, um völlig normale Gestalt und Färbbarkeit sich zu bewahren (vgl. Anaemie I, S. 32). In exacter Weise konnte Madsen in seinen Untersuchungen über Tetanolysin nachweisen, dass in einer Blutprobe die roten Blutkörperchen in ihrer Resistenz sich derart von einander unterscheiden, dass eine ganze Scala der Widerstandsfähigkeit sich demonstrieren liess. Die empfindlichsten Elemente wurden schon durch ganz geringe Mengen des Giftes zerstört; je grössere Giftmengen angewandt wurden, desto resistentere Blutkörperchen kamen zur Lösung, und schliesslich gab es eine Giftdosis, welcher auch die allerresistentesten Zellen nicht mehr widerstanden.

Dabei ist noch bemerkenswert, dass die Ermittlung, welche an einer Blutart über die Resistenz gegenüber einem bestimmten Gift erhoben worden sind, nicht auch für alle anderen blutzerstörenden Gifte gelten; sondern es kann z. B., wie Madsen zeigte, ein gegenüber dem Tetanolysin überempfindliches Blut eine sehr geringe Empfindlichkeit anderen Blutgiften gegenüber besitzen.

Die Blutplättchen sind in dem mit Zerfall der Erythrocyten einhergehenden Fällen mehr weniger stark vermehrt; in einigen Fällen findet sich aber die ausdrückliche Angabe, dass sie vollständig vermisst wurden.

Von weiteren Veränderungen der Qualität des Blutes unter dem Einflusse der Haemoglobinaemie hebt Kobert noch die Herabsetzung der Alcalescenz des Blutes hervor; und im Zusammenhange sei hier die weiter unten zu besprechende starke Erhöhung der Gerinnbarkeit vermerkt.

Ebenso wie die Haemoglobinaemie selbst sind in den meisten Fällen die sie begleitenden morphologischen Veränderungen schnell vorübergehend. Sehr bald findet man wieder einen Blutbefund, der nur wenig von der Norm abweicht oder aber entsprechend dem Grade der stattgehabten Haemocytolyse lediglich eine mehr weniger ausgebildete Anaemie darbietet.

Nachdem wir nun die tiefgreifenden Veränderungen des Blutgewebes kennen gelernt haben, von welchen das Vorhandensein des freien Haemoglobins im Plasma begleitet ist, müssen wir uns über die Folgen zu unterrichten suchen, welche diese Zustände im übrigen für den menschlichen Organismus haben. Was wir darüber wissen, verdanken wir nur zum geringsten Teile den doch immerhin seltenen und häufig nicht gut ausnutzbaren klinischen Beobachtungen, vielmehr zumeist dem Tierexperimente.

Das strömende Blut zeichnet sich bekanntlich durch eine ganz ausserordentliche Fähigkeit aus, sich aller ihm fremden Elemente — seien sie geformt oder gelöst — mit grösster Schnelligkeit zu entledigen. Wohl in keinem anderen Zustande tritt dieses Bestreben mit solcher Schärfe zu Tage und bewährt sich diese Fähigkeit so als bei der Haemoglobinaemie. Selbst in schwereren Graden dieses Zustandes geschieht diese „Selbstreinigung" des Blutes so schnell, dass die eigentliche Haemoglobinaemie schon völlig verschwunden ist, wenn die ersten Folgeerscheinungen des Processes zur Beobachtung kommen. Daher rührt es, dass in vielen Fällen von paroxysmaler Haemoglobinurie die vorangegangene Haemoglobinaemie nie gesehen wird; denn wenn der Arzt, durch den pathologischen Urinbefund aufmerksam gemacht, das Blut untersucht, zeigt dasselbe bereits wieder in allen seinen Eigenschaften normales Verhalten.

Welches ist nun aber das Schicksal der zerstörten Blutkörperchen und des im Serum gelösten Haemoglobins, nachdem sie als wahre Fremdkörper vom Blut so schnell eliminiert worden sind?

Ponfick hat zuerst nachgewiesen, dass die Trümmer der Erythrocyten mit dem Blutstrom in die Milz gelangen, hier besonders in den Pulpazellen abgelagert werden und Veranlassung zu der Entstehung eines mehr weniger grossen Milztumors geben („spodogener Milztumor"). Ausser diesem Organ nehmen auch noch das Knochenmark, die Leber, sowie die Lymphdrüsen die Zerfallskörperchen der roten Blutscheiben auf (Quincke). Die an diesen Stätten des physiologischen Blutaufbaues, beziehungsweise -Abbaues deponierten Blutkörperchenstromata und Fragmente führen zur Anschwellung dieser Organe, erzeugen aber sonst keine irgendwie bedrohlich erscheinenden Krankheitssymptome. Im Gegen-

teil lässt sich annehmen, dass eine nach völligem Ablauf der Haemoglobinaemie einsetzende Blutregeneration das Material zur Neubildung diesen Depots entnimmt.

Ein Teil der geformten Zerfallsproducte gelangt aber mit dem Blutstrom in die Nieren und kann hier wohl durch Verstopfung der Canäle zu den schweren Störungen der Urinabscheidung bis zur völligen Anurie beitragen. Ein Urteil gerade hierüber ist sehr schwierig, weil ja die Wirkung der Stromata ohne die des Haemoglobins nicht einer so exacten experimentellen Prüfung unterzogen werden kann wie umgekehrt die Wirkung des Haemoglobins ohne die des Stroma.

Das Schicksal des im Serum gelösten Haemoglobins ist ein ganz ähnliches, aber die Wirkung, welche es hervorzurufen vermag, hat man viel schärfer zu erkennen vermocht. Am reinsten treten dieselben natürlich in den Versuchen zu Tage, in welchen die Haemoglobinaemie nicht durch eines der Blutgifte erzeugt wurde, sondern in welchen Lösungen von reinstem krystallischen Haemoglobin injiciert worden sind. Es zeigte sich nun bei allen Versuchen übereinstimmend, dass eine gewisse Menge freien Haemoglobins in den Kreislauf gebracht werden kann, ohne dass irgendwelche nachteilige Folgen für das Versuchstier daraus offenbar werden. Nach sehr kurzer Zeit erweist sich in solchen Versuchen das Blutserum völlig frei von Haemoglobin. Über den Verbleib des injicierten Stoffes giebt die mikroskopische Untersuchung Auskunft, die darüber belehrt, dass ein beträchtlicher Anteil des Haemoglobins von der Leber direct zu Bilirubin umgewandelt wird (Stadelmann), dass ferner die Milz, das Knochenmark und auch die Nierenrinde (Quincke, Schurig) als Ablagerungsstätten des Blutfarbstoffes dienen; hier bleibt derselbe als eine mikroskopisch nachweisbare Eisenverbindung liegen, um wohl allmählich entweder gänzlich ausgeschieden oder zu neuem Aufbau von Haemoglobin verwendet zu werden.

Diejenige Dosis von Haemoglobin, welche einem Tiere injiciert werden kann, ohne dass es zu krankhaften Störungen kommt, wird von den verschiedenen Autoren sehr verschieden angegeben. Diese Differenzen sind anscheinend begründet durch die verschiedene Applicationsweise des Blutfarbstoffes, durch die verschiedene Beschaffenheit desselben, sowie durch die verschiedene Toleranz der geprüften Tierart. Ponfick, welcher lackfarbenes Blut Hunden intravenös und subcutan injicierte, giebt an, dass in diesem Sinne nur die Injection von einem Sechzigstel der Gesamtsumme des Körperhaemoglobins indifferent ist; Stadelmann und seine Schüler, welche subcutan und interperitoneal eine Lösung von reinem Pferdehaemoglobin dem Versuchshunde beibrachten, fanden dagegen die Grenzziffer 1 : 34 bis 1 : 23; noch viel grössere Zahlen erhielt

Schurig, der ohne Gefährdung des Versuchstieres beim Kaninchen so viel Pferdehaemoglobin subcutan injicierte, dass es ein Viertel des gesamten Körperhaemoglobins ausmachte.

Erst wenn die genannten Zahlen überschritten wurden, zeigte sich die Leber nicht mehr im stande, den Überschuss von Haemoglobin in physiologischer Weise zu verarbeiten, und auch die Aufnahmefähigkeit von Milz und Knochenmark war erschöpft. Die erste Folge war nun, dass der Blutfarbstoff unverändert in die Galle übertrat (Haemoglobinocholie), und die zweite, viel verhängnisvollere, dass der Körper sich des Haemoglobins durch die Nieren zu entledigen suchte. Benczúr zeigte zuerst, dass die Reizwirkung des Haemoglobins auf die Nieren sich zunächst in einer einfachen Albuminurie äussern kann; zumeist aber kommt es ohne diese Vorboten zur Haemoglobinurie, also einem Zustande, in welchem unverändertes Haemoglobin, beziehungsweise Methaemoglobin im Urin gelöst sich vorfindet.

Die Anforderung an die Niere, das unveränderte Haemoglobin passieren zu lassen, ruft einen heftigen Reizzustand dieses Organs hervor, der noch dadurch gesteigert wird, dass das Haemoglobin innerhalb der tubuli contorti zur Gerinnung gelangt und sie verstopft. In leichteren Graden werden die Gerinnsel noch durch die Drucksteigerung in den Malpighi'schen Kapseln ausgestossen und finden sich als Haemoglobincylinder im Harn; bei einem grossen Überschuss des Haemoglobin kann aber die Verlegung der Harncanälchen eine so hochgradige sein, dass es zur völligen Anurie kommt.

In den schweren Fällen von Haemoglobinurie kommt es fast stets zu einem oft äusserst hochgradigen Icterus, über dessen Entstehung die Meinungen lange sehr geteilt waren. Nach Stadelmanns ausgedehnten Untersuchungen hierüber ist die Anschauung wohl allgemein geltend geworden, dass dieser Icterus als ein Resorptionsicterus aufzufassen ist. Stadelmann erklärt ihn, von etwaigen specifischen Wirkungen des einen oder anderen Giftes auf die Leberzellen selbst abgesehen, durch die ausserordentlich erhöhte Vermehrung des Gallenfarbstoffes; da mit dieser nicht gleichzeitig eine Vermehrung der anderen Bestandtheile der Galle einhergeht, also keine wahre Polycholie entsteht, so wird jetzt eine viel concentriertere Galle abgesondert (Pleiochromie), deren grössere Zähigkeit ihrem Abfluss durch den Ductus choledochus wenig günstig ist. Vergegenwärtigen wir uns noch nach dem Angeführten die Entstehung des Icterus bei der Haemoglobinaemie, so ist es klar, dass ein gewisser Parallelismus zwischen diesen beiden Vorgängen bestehen muss; ein schwerer Icterus wird auch bei letzterem Zustande hervorgerufen, wenn die Leber übermässig grosse Mengen von Blutfarbstoff in Gallenfarbstoff überzuführen hat.

Zu weiteren Complicationen führt die Haemoglobinurie dadurch, dass — wie schon oben erwähnt — auch die weissen Blutkörperchen zerstört werden, so dass kleine Trümmer von ihnen im Kreislaufe sich zeigen. Diese Zerfallskörperchen geben den Anlass zum Auftreten des Fibrinfermentes und Erhöhung der Gerinnbarkeit des Blutes. Die Folge davon sind natürlich ausgedehnte Thrombosen, Embolieen und deren weitere Complicationen (A. Schmidt, Silbermann).

Es ist übrigens vielfach in Zweifel gezogen worden, ob das reine Haemoglobin als solches, wenn es frei im Plasma circuliert, im stande ist, diese letzte Reihe von Kreislaufstörungen zu bewirken; im Experimente wenigstens ist nachgewiesen (Schurig), dass ein sehr hoher Grad von Haemoglobinaemie mit den schwersten Folgeerscheinungen, Haemoglobinurie, Haematurie und Anurie sich erzeugen lässt, ohne dass dabei intravasculäre Gerinnungen auftreten. Es ist also wohl möglich, dass hierbei erst noch andere Einflüsse, z. B. septische Vorgänge, mitwirken müssen.

Der massenhafte Untergang der Sauerstoffträger des Organismus und der Verlust an Haemoglobin muss naturgemäss an und für sich zu erheblichen Störungen im Gaswechsel und damit in der Leistungsfähigkeit aller Organe führen, wie wir sie bei der acuten posthaemorrhagischen Anaemie am reinsten antreffen.

Einem wichtigen Punkte hat in einer neueren Monographie „Über experimentelle Blutgiftanämieen“ Tallqvist seine ganz besondere Aufmerksamkeit zugewendet: nämlich dem Verlaufe der **Regeneration** des Blutes nach schweren Blutzerstörungen. Er konnte vor allem zeigen, dass bei der Wiederherstellung die Deponierung der Zerfallsproducte in den Organen von grösster Wichtigkeit ist. Der grössere Vorrat von Eisen dient dazu, einen schnellen Wiederaufbau des Haemoglobins und der Blutkörperchen zu ermöglichen. In den Fällen von Haemoglobinaemie aber, in welchen der Körper durch eine begleitende Haemoglobinurie einen erheblichen Teil des wertvollen Materials verloren hat, vollzieht sich auch die Regeneration ganz bedeutend langsamer, so dass man in diesen Fällen die Blutkörperchenzahlen schneller als den Haemoglobingehalt zu normalen Werten zurückkehren sieht.

Der vorangehende Abschnitt „Haemoglobinaemie“ hatte die Aufgabe zu erfüllen, im Anschluss an die Capitel von der Anaemie und von der Leukaemie die Darstellung der Pathologie des Blutes für dieses Handbuch zu vervollständigen.

Aus dem beigebrachten Material geht hervor, dass es nicht möglich ist, — von der paroxysmalen Haemoglobinurie abgesehen — ein klinisches Bild der Haemoglobinaemie als einer Krankheit sui generis zu geben. Wir sehen in ihr vielmehr ein Symptom, das unter den verschiedenartigsten Umständen auftreten, dementsprechend aber auch äusserst verschiedene Züge aufweisen kann. So sind denn auch die speciellen Eigentümlichkeiten des Verlaufes der Haemoglobinaemie, ihre Prognose und Therapie unter allgemeine Gesichtspunkte vorläufig nicht zu fassen, sondern ihre Erörterung ist eine Aufgabe der speciellen Toxicologie, der Lehre von den Infectionskrankheiten u. s. w. Je nach der Ursache und der Stärke ihrer Wirkung schwankt die Prognose, und ebenso muss die Therapie je nach der Art der Vergiftung oder des Grundleidens die verschiedensten Wege einschlagen.



Litteratur.

Bamberger, Über Albuminurie nach Schwefelsäurevergiftung. Wiener Medicinal-Halle 1864, Nr. 2930.

Benczúr, citiert nach Stadelmann u. A.

Bordet, Les sérums hémolytiques, leurs antitoxines et les théories des sérums cytolytiques. Annal. de l'Inst. Pasteur 1900, Nr. 5.

Bostroem, Über die Intoxicationen durch die essbare Lorchel. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1882, Bd. 32.

Ehlich und Lindenthal, Eigentümlicher Blutbefund bei einem Falle von protrahierter Nitrobenzolvergiftung. Zeitschr. f. klin. Medicin 1896, Bd. 30.

Ehrlich, Über paroxysmale Haemoglobinurie. Verein f. innere Medicin 1881, 21. März.

— Über die Functionen des Discoplasmas. Charité-Annalen 1885, Bd. 10.

— und Morgenroth, Zur Theorie der Lysinwirkung. Berliner klin. Wochenschr. 1899, Nr. 1.

— — Über Haemolysine. Berliner klin. Wochenschr. 1899, Nr. 22.

Finkelstein, Ein Fall von haemorrhagischer Diathese bei einem Neugeborenen. Charité-Annalen, Bd. 22.

E. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Berlin 1896.

G. Hayem, Du sang. Paris 1889.

Heinz, Morphologische Veränderungen der roten Blutkörperchen durch Gifte. Virchows Archiv 1890, Bd. 122.

Heubner, Ein Fall von Haemoglobinurie bei Scharlach. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1879, Bd. 23.

Hirsch und Edel, Über eine Phenylhydroxylamin-Vergiftung beim Menschen. Berliner klin. Wochenschr. 1895, Nr. 41.

F. A. Hoffmann, Lehrbuch der Constitutionskrankheiten. Stuttgart 1893.

P. Jacob, Über einen tödlich verlaufenden Fall von Kali chloricum-Vergiftung. Berliner klin. Wochenschr. 1897, Nr. 27.

— Über einen zweiten letal verlaufenden Fall von Kali chloricum-Vergiftung. Berliner klin. Wochenschr. 1898, Nr. 23.

Immermann, Ein Fall von haematogenem Icterus. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1874, Bd. 12.

Kobert, Lehrbuch der Intoxicationen. Stuttgart 1893.

Kohlstock, Ein Fall von tropischer biliöser Malaria-Erkrankung mit Haemoglobinurie. Berliner klin. Wochenschr. 1892.

L. Lewin, Lehrbuch der Toxicologie. Wien und Leipzig 1897.

— Die Wirkungen des Phenylhydroxylamins. Archiv f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1895, B. 35.

Madsen, Über Tetanolysin. Zeitschr. f. Hygiene u. Infectionskrankh., Bd. XXXII, 1899.
Manson, Tropical Diseases. London 1898.
Plehn, Über das Schwarzwasserfieber an der afrikanischen Küste. Verhandl. d. Berliner med. Gesellsch. 1895.
Ponfick, Über die Gemeingefährlichkeit der essbaren Lorchel. Virchows Archiv 1882, Bd. 88.
— Über Haemoglobinaemie und ihre Folgen. 11. Congress für innere Medicin 1883.
Quincke, Über Eisentherapie. Volkmanns klin. Vorträge 1893, Nr. 129.
Ragotzi, Über die Wirkung des Giftes der Naja tripudians. Virchows Archiv 1890, Bd. 122.
Renvers, Über Pyrodin. Deutsche med. Wochenschr. 1889, Nr. 47.
Schurig, Über die Schicksale des Hämoglobins im Organismus. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1898, Bd. 41.
Silbermann, Zur Pathogenese der essentiellen Anaemieen. Berliner klin. Wochenschr. 1886, Nr. 291.
Stadelmann, Der Icterus und seine verschiedenen Formen. (Litteratur!) Stuttgart 1891.
Tallqvist, Über experimentelle Blutgiftanaemieen. Helsingfors-Berlin 1899.

IV.

SCHLUSSBETRACHTUNGEN

VON

GEH. MED.-R. PROF. D[R.] P. EHRLICH.



In dem längeren Zwischenraume, der aus äusseren Gründen zwischen der ersten Lieferung und dem Erscheinen des Schlussbandes dieses Werkes verstrichen ist, haben die Ansichten, die ich im Vereine mit Lazarus in dem allgemeinen Teile meines Buches vertreten habe, zu unserer Freude eine fast allseitige Beistimmung gefunden. Ich darf wohl sagen, dass die principielle Scheidung der zwei leukocytenbildenden Gewebstypen: des Myeloid- und des lymphatischen Gewebes, worin ich das Facit meiner langjährigen Studien sehe, gerade in den letzten Jahren die moderne Blutforschung beherrscht hat.

Die nächste Consequenz dieser Anschauung war die Scheidung zweier Formen der Leukocytose — der activen, durch Einwanderung der verschiedenen Formen der polynucleären Leukocyten ausgezeichneten, und der passiven, durch Ausschwemmung von Lymphocyten bedingten. Eine weitere Folgerung dieser Anschauung war die, dass jede Form der activen Leukocytose einer analogen Form der Entzündung entsprechen müsste, da jede Zelle, die chemotaktisch in das Gefässsystem einwandern kann, aus gleichem Grunde die Gefässbahn verlassen kann und dem Orte, von welchem die chemotaktische Wirkung ausgeht, zustreben muss. Mit Hülfe dieses Princips haben wir die myeloide Leukaemie trotz ihres Reichtums an mononucleären Elementen der activen Leukocytose zugerechnet — eine Anschauung, die bald durch die schönen Untersuchungen von Milchner und Strauss ihre volle Bestätigung fand.

Wenn wir die Lymphocyten mit den verschiedenen Typen der polynucleären Zellen vergleichen, so sind sie, von den rein morphologischen Kriterien abgesehen, hauptsächlich durch den Mangel wichtiger biologischer Eigenschaften charakterisiert. Ich erwähne hier nur den Mangel der specifischen Granulationen, das Fehlen lebhafter Eigenbewegung und die hiedurch bedingte Unfähigkeit zur Emigration, ferner das von Denys betonte Fehlen bactericider und phagocytärer Eigenschaften, die Abwesenheit peptischer und oxydativer Fermente etc. Es sind dies alles Momente, die in beredter Weise dafür sprechen, dass die biologische Bedeutung des Myeloidgewebes eine weit höhere ist als die des lymphatischen Apparates. Das Knochenmark ist einerseits die Bildungsstätte der roten Blutkörperchen, andererseits der Ort, an welchem sich aus den mononucleären Jugendformen die verschiedenen Typen der polynucleären

Leukocyten allmählich entwickeln; diese erhalten im Verlaufe ihrer Reifung die erhöhte Beweglichkeit, welche sie befähigt, auf jeden chemotaktischen Reiz hin in die Blutbahn einzuwandern. So erfüllt das Knochenmark neben der haemopoetischen Function noch die wichtige Aufgabe eines Schutzorganes, von dem aus bestimmte Schädlichkeiten prompt bekämpft werden können.

Besonders bedeutungsvoll für die Mannigfaltigkeit dieser Functionen sind die anatomisch-histologischen Veränderungen, die das Knochenmark bei allgemeinen Krankheiten erleidet, und die von Muir und Dominici, besonders aber von Roger, studiert worden sind. Es geht aus diesen Studien hervor, dass anaemisierende Einflüsse zunächst eine einseitige Vermehrung der Jugendformen der Erythroblasten, insbesondere der Normoblasten, bedingen (Reaction normoblastique), Infectionen der verschiedensten Art, die mit der banalen neutrophilen Leukocytose verlaufen, bedingen eine Zunahme der mononucleären neutrophilen Zellen (Reaction neutrophile), welcher schliesslich die unter entsprechenden Bedingungen entstehende eosinophile Reaction entspricht.

In seiner Arbeit[1]) äussert sich Roger folgendermaassen: „Mais il n'y a pas, dans ces cas, de lésion, d'altération du tissu. On surprend la moëlle en pleine activité. Les changements sont simplement dus à ce que l'on examine le tissue à des stades différents de sa fonction.“ Es führt also diese Betrachtung zur Überzeugung, dass das Myeloidgewebe nicht einfacher Natur ist, sondern dass es sich aus verschiedenen Zelltypen aufbaut, deren jede eine eigenartige Bedeutung und selbständige Function besitzt.

Für eine originäre Verschiedenheit der neutrophilen, eosinophilen und Mastzellen sprechen auch noch andere Momente, die sich aus der vergleichenden Anatomie, Morphologie und der so differenten chemotaktischen Reizbarkeit ergeben.

Ebenso wie wir annehmen müssen, dass — um die Niere als Beispiel zu wählen — die Zellen der gewundenen Harncanälchen von denen der geraden entwicklungsgeschichtlich, anatomisch und functionell geschieden sind, ebenso müssen wir annehmen, dass das Myeloidgewebe in verschiedene, von einander unabhängige Functionscentren zerlegt werden muss. Die erythroblastische, die neutrophile, die eosinophile Function stellen jede für sich etwas Abgerundetes dar und verlangen daher selbständige Substrate. Ich darf vielleicht an eine von Leichtenstern erhobene Beobachtung erinnern. Derselbe fand, dass bei einem Patienten, der lange Zeit an einer hochgradigen, auf Anchylostomen beruhenden

---

[1]) La Moelle osseuse à l'état normal et dans les infections. H. Roger et O. Josué. L'oeuvre Médico-Chirurgical. Paris 1899.

Anaemie erkrankt war, eine starke Eosinophilie sich entwickelt hatte. Die Eosinophilie (12%) blieb trotz vollkommen gelungener Abtreibung des Parasiten noch lange Zeit bestehen. Offenbar hatte sich unter den lang andauernden Reizen eine Hypertrophie des eosinophilen Apparates entwickelt, der auch nach Entfernung der Noxe noch bestehen blieb und sich in der andauernden Eosinophilie bemerkbar machte.

Eine andere wichtige Thatsache betrifft das Vorkommen von Myeloidgewebe ausserhalb des Knochensystems. Ich habe zuerst darauf aufmerksam gemacht — und diese Thatsache ist seither allseitig bestätigt worden —, dass sich bei myelogener Leukaemie das Myeloidgewebe in grösster Menge auch in Milz- und Lymphdrüsen vorfindet. Dominici hat nun den Nachweis erbracht, dass sich bei gewissen Tieren, willkürlich unter dem Einflusse von verschiedenen Krankheiten, sehr leicht eine ausgesprochene myeloide Umwandlung der Milz erzeugen lässt, die durch den Nachweis von kernhaltigen roten Blutkörperchen, mononucleären und pseudoeosinophilen Zellen gekennzeichnet ist. Allerdings habe ich schon im Jahre 1884 darauf hingewiesen, dass es gerade für die Milz ausserordentlich misslich ist, die an einer Tierspecies gewonnenen Resultate ohne weiteres zu verallgemeinern. Für den Menschen habe ich auf Grund meiner damaligen Untersuchungen — insbesondere wegen des Fehlens der kernhaltigen roten Blutkörperchen in der Milz bei schweren Fällen von Anaemie — die haematopoetische Rolle dieses Organes gering veranschlagt und möchte an dieser Ansicht auch heute noch festhalten. Dass aber auch beim Menschen ausnahmsweise sich eine vicariierende myeloide Umwandlung der Milz etablieren kann, beweist eine Beobachtung von Frese, welcher bei einem Falle von metastatischer Knochencarcinose diese metaplastische Umwandlung constatierte.

Die Lehre von den Veränderungen des Blutes, soweit sie auf morphologischen Studien, besonders unter Anwendung der Farbenanalyse, beruht, gehört zu den am meisten geklärten Capiteln der gesamten Pathologie und scheint vorläufig zu einem gewissen Abschlusse gelangt zu sein, so dass eigentlich nur noch wenige Punkte der Aufklärung bedürftig sind.

Meine eigenen Untersuchungen der letzten Jahre haben mich aber zu der Überzeugung geführt, dass mit diesen vorwiegend morphologischen Feststellungen eben nur ein Teil, und vielleicht nur ein kleiner Teil, unserer Kenntnis vom Blute gewonnen ist, und dass sich für die Zukunft neue und umfangreiche Gebiete eröffnen, die uns einen erschöpfenden Einblick in die Physiologie und Pathologie des Blutes und der blutbildenden Organe ermöglichen werden.

Man kann im Zweifel sein, ob die Behandlung derartiger eben neu eröffneter Gebiete in den Rahmen einer kurzen compendiösen Darstellung

gehört, aber ein Werk, das wie dieses den gegenwärtigen Stand der Wissenschaft mit möglichster Vollständigkeit repräsentieren soll, muss wenigstens auf neue Strömungen hinweisen, denen vielleicht schon in naher Zukunft eine massgebende Bedeutung zukommen dürfte.

Vorbemerkungen aus der Immunitätslehre.

Die neuen Grundanschauungen, von denen nach meiner Ansicht eine dauernde und fruchtbringende Beeinflussung der meisten biologischen Disciplinen und in besonderem Masse der Haematologie ausgehen wird, sind auf einem Gebiete gewonnen worden, das zunächst dem hier behandelten Gegenstande ziemlich fernliegend erscheinen muss, auf dem Gebiete der **Immunität.**

Ein kurzer Excurs in die Immunitätslehre wird zum Verständnis der folgenden Auseinandersetzung nicht zu entbehren sein.

Durch Behrings Entdeckung der Antitoxine hat das Studium der Toxine eine ausserordentliche praktische Bedeutung und grosses theoretisches Interesse gewonnen. Ein möglichst erschöpfendes Studium der Toxine und Antitoxine bildet auch heute noch die Grundlage der gesamten Immunitätslehre. Für den Fortschritt unserer Erkenntnis waren folgende Momente[1]) besonders fruchtbringend:

I. Die Erforschung der Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin nach allgemein physikalischen und chemischen Principien. Reagensglasversuche (partielle Sättigung).

II. Die Ausdehnung der stereochemischen Betrachtungsweise, wie sie von E. Fischer bereits für die Fermente angewandt war, auf die Toxine.

III. Das Studium der Verteilungsgesetze, welchen fremde, insbesondere toxische Substanzen im Organismus unterliegen, und die Erforschung der besonderen chemischen und physikalischen Beziehungen dieser Substanzen zu den Geweben.

Es ergaben sich hieraus folgende Anschauungen:

1. Die Toxine sind äusserst labile Substanzen, die als Secretionsproducte pflanzlichen oder auch tierischen Ursprunges auftreten.

2. Eine chemische Charakteristik sämmtlicher oder auch einzelner Toxine ist vorläufig unmöglich, da ihrer Reindarstellung in ausreichender Menge vor allem die leichte Zersetzlichkeit im Wege steht und die

---

[1]) Cf. Ehrlich, Wertbestimmung des Diphtherieheilserum und deren theoretische Grundlagen. Fischer, Jena 1897, und Constitution des Diphtheriegiftes. Deutsche med. Wochenschr., 1898, Nr. 38.

Trennung von gewissen den Toxinen chemisch sehr nahestehenden Modificationen (Toxoiden) kaum durchzuführen sein dürfte.

3. Die einzigen Kriterien für die Toxinnatur einer Substanz sind biologischer Art: die eigenartige Giftwirkung und die Fähigkeit, in geeigneter Weise in den tierischen Organismus eingeführt, die Bildung specifischer Antitoxine zu veranlassen.

4. Die Fähigkeit der Antitoxinbildung kommt keinem der chemisch definierten Gifte zu. Die Angaben über antitoxische Sera, welche gegen anorganische Gifte, Glycoside oder Alkaloide wirken sollen, beruhen auf Irrthum.

5. Die Giftwirkung der meisten Toxine ist im Gegensatze zu der Wirkung der chemisch definierten Gifte charakterisiert durch die Incubationszeit, die durch keine Vergrösserung der Dosis aufzuheben ist. Einige Substanzen, die ohne Incubationszeit wirken (Schlangengift, giftige Substanzen des Serums), erweisen sich als zu den Toxinen gehörig in erster Linie durch die Fähigkeit der Antitoxinbildung, in zweiter Linie erst durch die höhere Labilität.

6. Aus diesen Besonderheiten der Toxine ist zu schliessen, dass ihre Wirkung im Organismus wesentlich verschieden sein muss von der Wirkung der übrigen Gifte. Die Thatsachen zwingen, für die Toxine als Grundbedingung der Giftwirkung eine specifisch chemische Bindung an das Protoplasma gewisser Zellbezirke anzunehmen. Für die anderen Gifte, die Alkaloide zum Beispiel, gelten gleichfalls bestimmte Gesetze der Verteilung im Organismus, jedoch beruht die Beziehung zu dem Parenchym nicht auf chemischer Bindung, sondern auf Vorgängen fester Lösung oder lockerer Salzbildung.

In einem Aufsatze über die Bedeutung des substituierenden Schwefelsäurerestes (Therapeut. Monatshefte 1887) habe ich auf Grund von Färbungsversuchen am lebenden Tiere wohl als Erster darauf hingewiesen, dass das Centralnervensystem im allgemeinen nur solche Farbstoffe und Alkaloide in sich aufnimmt, welche aus alkalischen Medien durch Äther extrahiert werden können. Ich habe schon damals diese Vorgänge in Parallele gestellt mit der Ausscheidung der Alkaloide bei dem Stas-Otto'schen Giftermittlungsverfahren und die starke Nervenwirkung der Alkaloide auf dieses Princip zurückgeführt. Die neueren Untersuchungen von Overton, H. Meyer und Spiro haben diese meine Theorie bestätigt und erweitert. Insbesondere hat Overton gezeigt, dass es im Gehirn Lecithin und ähnliche Substanzen sind, die die Speicherung bedingen. Entsprechend dem lockeren Charakter der Bindung ist auch die Wirkung der Alkaloide eine ganz vorübergehende, ein deutlicher Hinweis darauf, dass dieselben nicht fest am Protoplasma sitzen.

Solche Substanzen, welche mit dem Protoplasma eine dauernde Verbindung eingehen, kennt man schon lange, und man bezeichnet sie als „assimilationsfähig“. Man ist gewöhnt, den Charakter der Assimilationsfähigkeit nur einer kleinen Classe von Substanzen, die man zu den eigentlichen Nährstoffen der belebten Materie rechnet, zu vindicieren.

Nun braucht man nur noch einen kleinen Schritt zu thun, um sich das Wesen der Toxinwirkung verständlich zu machen. Es genügt die Annahme, dass auch die Toxine, die ja nach ihrer Entstehungsweise und nach ihren chemischen Eigenschaften den Eiweissstoffen und deren Derivaten sehr nahe stehen, Gruppen besitzen, die denen der richtigen Nährstoffe entsprechen, so dass sie auch befähigt sind, sich mit den „Receptoren“ bestimmter Zellen zu verbinden. Meine Versuche über den Ablauf der Sättigung von Toxin und Antitoxin haben diese Annahme in exact zahlenmässiger Weise bewiesen. Die Atomgruppierung des Toxinmoleküls, welche sowohl die Vereinigung mit dem Antitoxin, als auch die Verkettung an die betreffende Zelle vermittelt, bezeichne ich als haptophore Gruppe. Diese Theorie, nach welcher Toxine und Nährstoffe solche haptophoren Gruppen enthalten, hat gerade in den letzten Zeiten vielfache und ganz unerwartete Bestätigung gefunden, indem es gelang, mit einer ganzen Reihe von Stoffen, die gar keine Gifte, sondern Nahrungsmittel sind, im Organismus echte Antikörper zu erzeugen, die mit dem auslösenden Agens in eine enge specifische Beziehung treten. Ich erinnere hier nur an die so interessante Beobachtung Bordets, dass Milch, verschiedene Serumarten etc. bei der Einführung in den tierischen Organismus Antistoffe erzeugen, die gerade die betreffenden Eiweissarten in specifischer Weise coagulieren, indem sie sich mit ihnen verbinden. Mit Rücksicht darauf, dass bestimmte Molekülgruppen des lebenden Protoplasmas die Haftung der Gifte vermitteln und so die wahre Ursache der Empfänglichkeit („Receptibilität“) des Organismus gegen ein bestimmtes Gift bilden, habe ich sie als „Receptoren“ bezeichnet. Nach meiner Theorie der Antitoxinbildung werden nach Einführung der Toxine die Receptoren im Übermasse produciert und schliesslich als unnützer Ballast in die Blutbahn abgestossen. Diese frei circulierenden Receptoren sind die Antitoxine. Entsprechend ihrer Entstehung besitzen sie denjenigen Complex, welcher sich mit der haptophoren Gruppe der Toxine paart, sie sind daher befähigt, schon innerhalb der Blutbahn das Gift abzufangen und von den receptorenführenden und deshalb giftgefährdeten Zellen abzulenken.

Untersuchungen, die ich in Gemeinschaft mit Dr. Morgenroth (Berliner klin. Wochenschr. 1899/1900) ausgeführt habe, lassen es wahr-

scheinlich erscheinen, dass ausser diesen einfachen Receptoren erster Ordnung, welche die Aufnahme von relativ einfachen Substanzen (Toxinen, Fermenten und anderen Zellsecreten) besorgt, noch weit complicierte Arten existieren, welche dann in Action treten, wenn es sich um hochmolekulare Eiweissstoffe, wie sie der Inhalt von lebenden Zellen darstellt, handelt.

In diesem Falle ist mit der Fixation der Moleküle erst eine Vorbedingung für die Zellernährung geschaffen. Ein solches Riesenmolekül ist an und für sich für die Zellernährung unverwendbar und kann derselben erst nutzbar gemacht werden, wenn es durch fermentative Processe in kleinere Bruchstücke zerlegt wird. In sehr zweckmässiger Weise wird solches erreicht werden können, wenn der „Fangarm" des Protoplasmas zu gleicher Zeit als Träger einer fermentativen Gruppe diese sofort in nahe räumliche Beziehung zu der zu verdauenden und zu assimilierenden Beute bringt. Derartige zweckmässige Einrichtungen, dass der Fangapparat zugleich verdauende Wirkung ausübt, finden wir ja in der ganzen Reihe der verdauenden höheren Pflanzen in der verschiedensten Art und Form. So secernieren die Tentakeln der *Drosera*, also „Fangarme" im allergröbsten Sinne, die das gefangene Object umgeben, eine Flüssigkeit, die stark verdauende Wirkung ausübt.

Am einfachsten wird dieser Zweck erreicht werden, wenn der Fangarm des Protoplasmas, welchen wir uns ja als ein compliciertes Gebilde vorzustellen haben, neben der haptophoren Gruppe noch selbst eine zweite active Gruppe besitzt, welche auf das Nahrungsmolekül im Sinne eines Ferments (etwa gerinnungserzeugend) einwirkt (Receptoren zweiter Ordnung).

Auf Grund der bald zu erwähnenden Thatsachen muss aber angenommen werden, dass die Hauptfunction im Zellleben Receptoren dritter Ordnung zufällt, welche zwei haptophore Gruppen besitzen, von denen die eine die Fesselung der Nährstoffe besorgt, während die andere gewisse im Blutplasma kreisende Stoffe, welche fermentähnliche Wirkungen bedingen, an sich reisst. Erst durch die Vereinigung mit diesen Stoffen, welche ich eben wegen dieser ergänzenden Wirkung als „Complemente" bezeichne, erhält der Receptor dritter Ordnung die Fähigkeit zur fermentativen Verarbeitung der Beute. Die Complemente selbst — und in jedem Blutserum finden sich verschiedene Typen — sind ähnlich den Toxinen aufgebaut. Sie besitzen eine haptophore Gruppe, welche mit dem (complementophilen) Complex des Receptors in Verbindung tritt, und eine active Gruppe, welche dem toxophoren Complex der Toxine entspricht, und die daher, um diese Analogie hervorzuheben, als „zymotoxische" bezeichnet werde. Folgendes Schema auf Tafel III möge dazu beitragen, meine Anschauungen zu verdeutlichen.

Erzwingt man auf dem Wege der Immunisierung mit pflanzlichen oder tierischen Zellen (z. B. Choleravibrionen) die übermässige Production und Elimination der Receptoren dritter Ordnung, so wird die ganze Seitenkette mit ihren beiden functionierenden Gruppen abgestossen.

Zu diesen Anschauungen führt die Analyse der Erscheinungen, welche sich bei den verschiedenen Arten der Immunisierung zeigen. Ihre fundamentale Bedeutung tritt uns noch mit besonderer Klarheit vor Augen, wenn wir analoge Vorgänge auch physiologisch, unter normalen Lebensbedingungen, im ausgedehnten Masse sich abspielen sehen. Receptoren erster, zweiter und dritter Ordnung sind die Hauptwerkzeuge des inneren Stoffwechsels; sie werden fort und fort verbraucht und neugebildet und können so bei jeder zufällig übermässigen Production leicht in das Blut gelangen. Bei der grossen Zahl der Organe und dem mannigfaltigen Chemismus des Protoplasmas darf es daher nicht Wunder nehmen, wenn das Blut gleichsam als der Repräsentant aller Gewebe von einer Unzahl der verschiedensten Receptoren erfüllt ist. Unter ihnen haben wir vorläufig erst die verschiedenen Arten von Lysinen, Agglutininen, Coagulinen, Complementen, Fermenten, Antitoxinen, Anticomplementen, Antifermenten unterscheiden gelernt.

Die im Blute circulierenden Receptoren dritter Ordnung habe ich früher je nach der Entstehung mit verschiedenen Namen belegt und die durch Immunisierung erzeugten als „Immunkörper", die natürlich vorkommenden als „Zwischenkörper" bezeichnet. Erst später habe ich die Gewissheit erhalten, dass es sich in beiden Fällen um Substanzen der gleichen Entstehungsart und von den gleichen biologischen Eigenschaften handelt. Im Hinblicke darauf, dass die Vorgänge bei der Immunisierung nur eine Steigerung normaler Lebenserscheinungen darstellen, habe ich mich entschlossen, die doppelte Benennung aufzugeben.

Die ins Blut gelangenden und in ihm frei circulierenden Receptoren dritter Ordnung bezeichne ich fortab, um ihre Herkunft und Wirkungsweise zu kennzeichnen, „als Amboceptoren",[1]) welche noch im Bedarfsfalle durch die Bezeichnung natürliche oder immunisatorische näher präcisiert werden können. Diese Amboceptoren spielen nun in der Physiologie und Pathologie eine höchst bedeutungsvolle Rolle, da sie die Träger der von Pfeiffer gefundenen Lysinwirkungen darstellen.

Der Vorgang der Bacteriolyse, wie ihn Pfeiffer zuerst am choleraimmunisierten Meerschweinchen zeigte, besteht bekanntlich darin, dass

---

[1]) Circulierende Receptoren der beiden ersten Classen bezeichne ich, weil sie nur eine haptophore Gruppe besitzen, als Uniceptoren und trenne sie, je nachdem sie von Receptoren erster oder zweiter Ordnung herstammen, als einfache oder complexe. Die Antitoxine und Antifermente entsprechen dem ersten, die Agglutinine und Coaguline wohl dem zweiten Typus.

die Choleravibrionen, in die Bauchhöhle des immunen Tieres eingebracht, der sofortigen Auflösung unterliegen. Dasselbe findet statt, wenn die Bacterien zusammen mit einer geringen Menge Immunserum in die Bauchhöhle eines normalen Meerschweinchens eingebracht werden. Später zeigte Pfeiffer, dass vorher ganz unwirksame Choleraserumverdünnungen, wenn sie längere Zeit im Meerschweinchenperitoneum verweilt haben, nun so verändert werden, dass sie auch ausserhalb des Organismus Choleravibrionen auflösen. Metschnikoff zeigte dann, dass man den letzten Zweck, die Bacteriolyse, im Reagensglase viel einfacher erreichen kann, wenn man dem an und für sich unwirksamen Immunserum etwas von dem frischen Peritonealexsudat eines Meerschweinchens zufügt. Bordet (Ann. Inst. Pasteur, Juni 1895) stellte dann fest, dass das Immunserum an und für sich die Bacteriolyse in vitro vollbringt, vorausgesetzt, dass es ganz frisch gewonnen ist. Bei längerem Stehen oder bei kurzem Erwärmen auf 56° wird es inactiv, wird aber durch den Zusatz schon geringer Mengen normalen Serums reactiviert.

Seither hat man eine grosse Reihe analoger Körper kennen gelernt. Am genauesten studiert sind die durch Einführung von Erythrocyten entstehenden **Haemolysine**, die zuerst von Bordet nachgewiesen wurden. Von Belfanti und Carbone war schon gezeigt worden, dass das Blutserum eines Tieres der Species *A*, welches mit den Erythrocyten der Species *B* behandelt worden, eine hohe Giftigkeit für die Species *B* erlangt. Bordet zeigte dann, dass die Toxicität des Blutes auf der Anwesenheit von typischen und specifischen Haemolysinen beruht, die in ihren Eigenschaften (Inactivierung durch Erwärmung und Reactivierung durch normales Serum) vollkommen den Bacteriolysinen entsprechen.

Im Vereine mit Dr. Morgenroth habe ich dann versucht, den Mechanismus der Haemolyse aufzuhellen und festzustellen, wie die beiden Componenten des Hämolysins, der specifische thermostabile Immunkörper und der normale, leicht zerstörbare Serumbestandteil, das Complement, sich in ihrer Wirkung ergänzen. Wir haben hierbei gefunden, dass die Erythrocyten die Immunsubstanz quantitativ absorbieren, während sie das Complement nicht an sich reissen. Wir müssen also annehmen, dass für ein bestimmtes Haemolysin das rote Blutkörperchen die correspondierende haptophore Gruppe besitzt, welche sich mit der haptophoren Gruppe des Immunkörpers vereinigt. Im Gegensatze hierzu liess sich nachweisen, dass das rote Blutkörperchen durch die vorhergehende Fixation des Immunkörpers befähigt wird, Complement zu verankern. Es muss also der Immunkörper zwei verschiedene Gruppen besitzen, von denen die eine Verwandtschaft zu einer Gruppe des roten Blutkörperchens besitzt, während die zweite das Complement verankert. Es stellt also der Immunkörper sozusagen ein Zwischenglied dar, welches das

Complement an das rote Blutkörperchen fesselt und es so unter den Einfluss der zymotoxischen Complementgruppe stellt. Da diese Thatsachen von allen Seiten bestätigt und diese Erklärung nach Widerlegung einiger Einwände wohl von der Mehrzahl der Specialforscher (zuletzt noch von Metschnikoff) acceptiert worden ist, habe ich für den specifisch wirkenden Bestandteil des Haemolysins, welchen ich früher als Immunkörper bezeichnet hatte, den Ausdruck „Amboceptor" gewählt. Da aber diese Amboceptoren sich nicht im Blute selbst bilden können, sondern von Gewebszellen abstammen, müssen wir in den Zellen Seitenketten, die eine gewisse Selbständigkeit besitzen und die mit zwei haptophoren Gruppen versehen sind, annehmen. Solche Seitenketten bezeichne ich eben als Receptoren dritter Ordnung. Erzwingt man durch Immunisierung die übermässige Neubildung und Abstossung dieser Receptoren, so wird die ganze Kette mit ihren beiden functionierenden Gruppen abgestossen und stellt so den Amboceptor dar. Auf diese Weise ist die so überraschend zweckmässige Einrichtung, dass durch Einführung auch einer Bacterie ein Stoff erzeugt wird, der die Bacterie durch Auflösung vernichtet, einfach und natürlich erklärt. Es ist diese Erscheinung nichts als die Reproduction eines Vorganges des normalen Zelllebens.

Über den Receptorenapparat der roten Blutkörperchen.

Indem ich nun dazu übergehe, diesen neugewonnenen Standpunkt auf die Lehre vom Blute zu übertragen, möchte ich zunächst die Erythrocyten in den Kreis der Betrachtung ziehen.

Wir kennen eine grosse Reihe von Agentien, die imstande sind, die roten Blutkörperchen zu schädigen oder zu töten. In einem Beitrage: „Zur Physiologie und Pathologie der roten Blutscheiben" (Charité-Annalen, Bd. 10) habe ich gezeigt, dass die Auflösung der roten Blutkörperchen durch alle Agentien (mechanischer, thermischer oder chemischer Art) herbeigeführt wird, welche protoplasmatötend wirken. Ich stellte schon damals die Hypothese auf, dass in den Erythrocyten ein eigenartiges Protoplasma, das Discoplasma, vorhanden ist, dessen Hauptfunction darin besteht, den Austritt des Haemoglobins in das Blutplasma zu verhindern. Wird das Discoplasma abgetötet, so folgt sofort die Diffusion des Haemoglobins, d. h. das Blut wird lackfarben. Mit den Verhältnissen der Isotonie hat dieser Vorgang gar nichts zu thun, da bei zahlreichen Blutgiften, z. B. Digitoxin, Veratrin, Solanin, Sublimat, die Zerstörung schon bei den grössten Verdünnungen erfolgt, welche die Concentrationsverhältnisse der Zwischenflüssigkeit so gut wie gar nicht beeinflussen.

Die gewöhnlichen Blutgifte, deren Zahl eine sehr grosse ist (Saponinsubstanzen, die Helvellasäure, aromatische Amine, Aldehyde, Polyphenole u. s. w.), sind chemisch scharf definierte Substanzen; sie üben ihre deletäre Wirkung genau nach den Principien aus, die wir bei der Verteilung der pharmakologischen Agentien (Alkaloide u. s. w.) oben gewürdigt haben. Die neuesten Zeiten haben nun gelehrt, dass es noch eine andere Gruppe von Blutgiften giebt, welche ihre Schädigung nach Art der Toxine, d. h. durch Vermittlung besonderer haptophorer Gruppen, ausüben, die in passende Receptoren eingreifen. Alle diese Stoffe sind hochcomplicierte, im chemischen Sinne vorläufig nicht näher bestimmbare Derivate lebender pflanzlicher oder tierischer Zellen. Es gehören in diese Classe, um zunächst nur die einfachsten Typen zu erwähnen: 1. giftige Phytalbumosen: Ricin, Abrin, Crotin, Phallin; 2. Bacteriensecrete: Tetanolysin (Ehrlich, Madsen), Staphylotoxin (van de Velde, M. Neisser und F. Wechsberg), Pyocyaneusgift (Bulloch), Streptococcengift (v. Lingelsheim), Cholera und wohl noch viele andere; 3. giftige Tiersecrete, insbesondere die verschiedenen Schlangengifte.

Die Mehrzahl der angeführten Substanzen, insbesondere die Gesamtheit der Bacterienproducte, bewirken eine gewöhnliche Haemolyse. Im Gegensatze hierzu bedingen Abrin und Ricin, wie Kobert gezeigt hat, eine schnell eintretende Verklumpung der Erythrocyten, die den von Gruber, Durham und Widal studierten Agglutinationsvorgängen analog ist. Ein fundamentaler Unterschied von Haemolyse und Agglutination lässt sich jedoch bei den giftigen Phytalbumosen nicht annehmen, da die eine von ihnen, das Crotin, nach Elfstrand auf gewisse Blutarten (Schaf, Schwein, Rind) agglutinierend, auf andere (Kaninchen) rein lösend einwirkt.[1]

Besonders wichtig ist es aber, dass alle diese Gifte nach Einführung in den Tierkörper die specifischen Antitoxine bilden (Antiricin, Antiabrin, Ehrlich; Anticrotin, Morgenroth; Antitetanolysin, Madsen; Antileucocidin, van de Velde). Diese Thatsache genügt nach dem früher Besprochenen an und für sich, um allen diesen Stoffen eine ihre Toxicität bedingende haptophore Gruppe zuzuschreiben. Sie besitzen weiterhin genau wie die richtigen Toxine noch einen zweiten die Giftigkeit bedingenden Complex. Es gelingt, wie dies von Madsen für das Tetanolysin, von M. Neisser und F. Wechsberg für das Staphylolysin erwiesen ist, diese

---

[1]) Auch das scheinbar rein agglutinierende Ricin übt auf das Discoplasma eine die Haemolyse bedingende Einwirkung aus. Dieselbe wird bei der gewöhnlichen Versuchsanordnung nur dadurch verdeckt, dass in den agglutinierten Haufen die Bedingungen für die Diffusion sehr ungünstige sind. Wenn man aber durch Zerschütteln der Häufchen bessere Bedingungen schafft, überzeugt man sich leicht von dem Austritte des Haemoglobins.

Gifte in Modificationen überzuführen, die der Toxicität mehr oder weniger ermangeln und welche nichtsdestoweniger die durch die haptophore Gruppe bedingten Eigenschaften (Verwandtschaft zum Antikörper, Auslösung der Immunität) vollkommen erhalten haben. Diese Modificationen, die ich beim Diphtheriegift zuerst erkannt und als Toxoide beschrieben habe, beruhen auf der isolierten Zerstörung der, wohl sehr labilen, toxophoren Gruppe.

Indem ich nun zu den im Blutplasma enthaltenen Substanzen übergehe, habe ich an erster Stelle die Agglutinine zu besprechen. Schon im normalen Serum finden sich häufig Stoffe, welche bestimmte Bacterien und Erythrocyten zur Verklumpung bringen. Wenn man früher, entsprechend den Buchner'schen Anschauungen, eine einzige Substanz für die verschiedenen Effecte verantwortlich machte, wird wohl jetzt der von mir zuerst vertretene pluralistische Standpunkt allgemein angenommen. Der Nachweis der Vielheit der normalen Agglutinine war sofort zu erbringen, als man — wie dies Bordet und Malkow thaten — mein Princip der specifischen Verankerung auf diese Fragen übertrug. Schüttelt man Ziegenserum, welches die Erythrocyten von Taube, Mensch, Kaninchen agglutiniert, mit einer dieser Blutarten (z. B. Taube), so kann man nach Malkow in der abcentrifugierten Flüssigkeit noch die zwei anderen Agglutinine in ungeänderter Menge nachweisen, während das Taubenagglutinin fehlt.

Künstlich kann man diese Substanzen häufig erhalten, wenn man nach dem Vorgang von Belfanti und Bordet Tieren fremdartige Blutkörperchen in grösserer Menge injiciert (Blutkörperchenimmunisierung). Von den hierbei gleichzeitig entstehenden Haemolysinen lassen sie sich leicht durch halbstündiges Erwärmen auf 56° trennen. Während hierbei die Wirkung der Amboceptorenlysine durch die Zerstörung des Complements verloren geht, werden die Agglutinine selbst nicht geschädigt. Steigert man allerdings die Temperatur über 70°, so gelingt es auch, die Agglutininwirkung aufzuheben; Zusatz von normalem Serum wirkt dann aber nicht mehr reactivierend. Es folgt aus dem Gesagten, dass die Agglutinine[1]) nicht so complex zusammengesetzt sind wie die Amboceptorenlysine; sie enthalten, ähnlich wie die Toxine, eine haptophore Gruppe und eine, den Gerinnungsvorgang auslösende zymophore. Dementsprechend nehme ich an, dass die Agglutinine nichts anderes sind als freigewordene Receptoren zweiter Ordnung. (Auf Tafel III.)

Wir kommen nun zu den so wichtigen Substanzen des Serums, welche die Haemolyse bedingen. Dass es sich hier stets um Amboceptoren

---

[1]) Die uns hier beschäftigenden Agglutinine veranlassen im Gegensatze zu dem Ricin und Abrin keine tieferen Schädigungen des Discoplasmas.

handelt, welche Blutkörperchen und Complement anziehen, habe ich schon früher ausführlich erörtert. Ich kann mich daher an dieser Stelle auf einige ergänzende Bemerkungen beschränken. Dass das Blutserum einer Species die Erythrocyten anderer Tierclassen schädigt und auflöst, ist längst bekannt. Es ist dies nicht nur der Fall bei weit von einander stehenden Typen (Fische und Säugetiere), sondern auch, wie die Periode der therapeutischen Bluttransfusionen lehrte, bei relativ nahe verwandten Species. Buchner, welcher diese Erscheinung zuerst in ihrer principiellen Bedeutung würdigte, nahm an, dass in dem Serum eine für den Träger unschädliche Substanz vorhanden sei, die auf fremdartige Elemente (Bacterien und Blutkörperchen) vernichtend einwirke, und die er deshalb als Alexine bezeichnete. Erst als es in späteren Jahren gelang, die Wirkungsweise der künstlich erzeugten Lysine aufzuhellen, erwies sich diese unitarische Anschauung als unhaltbar. Es zeigte sich zunächst, dass die Lysine der normalen Blutflüssigkeit nicht einheitlicher Natur sind, sondern dass sie genau wie die künstlich erzeugten aus zwei Componenten, dem Amboceptor und dem passenden Complement, bestehen. Weiterhin liess sich entsprechend den Befunden bei den Agglutininen und nach denselben Methoden erweisen, dass ein Serum eine grosse Zahl von verschiedenen Amboceptorenlysinen enthalten kann. Wenn eine Serumart (z. B. vom Hunde) verschiedene Arten von Erythrocyten löst, so beruht dies, wie die specifischen Verankerungen beweisen, auf dem Vorhandensein differenter Amboceptoren, von denen jeder nur zu der einen Blutkörperchenart in Beziehung steht. Ja es scheint sogar, dass den differenten Amboceptoren auch noch verschiedene Complemente entsprechen können.

Nach dem Gesagten sind wir nun in der glücklichen Lage, alle hier erwähnten blutschädigenden Agentien von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus aufzufassen. Ob es sich um pflanzliche oder um tierische Producte, ob um Lysine oder um Agglutinine handelt, ob Substanzen von toxinähnlicher Natur oder das compliciertere Amboceptorensystem in Action treten — die Voraussetzung und die Ursache der Giftwirkung ist in all diesen Fällen die Anwesenheit von geeigneten an den Blutscheiben befindlichen Receptoren, welche in die haptophoren Gruppen des Toxins, beziehungsweise in die entsprechenden des Amboceptors eingreifen. Die Gründe, welche für diese bei den Toxinvergiftungen schon allgemein anerkannte Anschauung sprechen, sind zweierlei Art. Zuerst der bei den mannigfaltigen Blutgiften mit Sicherheit erbrachte Nachweis, dass der schädigenden Wirkung immer die Verankerung an die Blutscheibe vorangeht. Nur solche Blutkörperchenarten — und das ist bei den Amboceptorenlysinen immer und immer wieder bestätigt worden — besitzen gegen ein bestimmtes Haemolysin Empfindlichkeit, welche dasselbe zu binden vermögen; umgekehrt besteht also zwischen

der natürlichen Immunität und dem Receptorenmangel der innigste Zusammenhang. Dass die Fixation der Gifte nicht etwa mechanisch, durch Flächenanziehung, bedingt ist, sondern einen chemischen Vorgang darstellt, ergiebt sich schon aus der strengen Specificität, die wir gerade bei den immunisatorisch erzeugten Amboceptorenlysinen so häufig beobachten, und welche der vielfältigen und wahllosen Action der Flächenanziehung (Kohle etc.) schroff gegenübersteht. Zweitens spricht gegen die obige Annahme die Thatsache, dass die Wirkung eines bestimmten Giftes, aber auch nur dieses einen, durch das entsprechende Antitoxin aufgehoben wird. Nach meinen Anschauungen wird ja jetzt die Wirkung der Antitoxine so erklärt, dass sie die haptophoren Gruppen des Toxinmoleküls in Beschlag nehmen und sie verhindern, an die Receptoren der Gewebe heranzutreten. Wie man aber vom Boden der mechanischen Auffassung die Specificität der Antitoxine in einfacherer Weise erklären will, ist mir nicht recht verständlich.

Wir kommen nun zu einem sehr wichtigen Punkt, nämlich der überraschenden Vielheit der Receptoren. Jedes Antiserum schützt auch bei den Blutgiften nur gegen den Stoff, durch welchen es immunisatorisch erzeugt ist. Dieses Gesetz der Specificität, das bei den Infectionskrankheiten so vielfach festgestellt ist, zeigt sich also auch auf diesem Gebiete in unveränderter Form. Antiricinserum schützt die Blutscheiben eben nur gegen Ricin, Antitetanolysin nur gegen Tetanolysin, jeder Antiamboceptor nur gegen den einen entsprechenden Amboceptor.

Wir werden daher bei einer Blutkörperchenart so viel verschiedenartige Receptoren annehmen müssen, als Gifte existieren. Das ist nun offenbar eine ausserordentlich grosse Zahl. Wenn z. B. die Blutscheiben des Kaninchens durch Ricin, Crotin, Abrin, Phallin, die verschiedensten Bacterien-Stoffwechselproducte und eine grosse Reihe von andersartigen Seris geschädigt werden, so werden wir für jeden Fall einen bestimmten Receptor (Ricinreceptor u. s. w.) anzunehmen haben. Mit jedem Tage aber lernen wir neue derartige Blutgifte kennen, und so erweitert sich auch die Zahl der bestimmbaren Receptoren immer mehr.

Ich möchte in diesem Sinne hier Resultate anführen, die ich in Gemeinschaft mit Dr. Morgenroth erhalten habe bei dem Versuch, „Autolysine“ zu erzeugen, indem wir Ziegen nicht mit dem Blut einer fremden, sondern der gleichen Species, also mit Ziegenblut, immunisierten. Nur in einem einzigen Falle haben wir diese Absicht erreicht, d. h. eine Auflösung der eigenen Blutkörperchen erzielt. In allen anderen Fällen erhielten wir nur ein Isolysin, welches zwar nicht die eigenen Blutkörperchen, wohl aber diejenigen anderer Ziegen auflösten. Prüft man mit einem bestimmten Isolysin das Blut einer grösseren Zahl von Ziegen, so findet man einzelne, die hochempfindlich, andere, die schwach empfindlich, und

wieder andere, die ganz unempfindlich sind. An den empfindlichen Arten lässt sich zeigen, dass das Isolysin aus dem sich verankernden Amboceptor und einem der normalen Ziegencomplemente besteht. Wir haben nun im Laufe der Zeit 13 derartige Sera hergestellt und zu unserer Überraschung constatiert, dass alle von einander verschieden sind, d. h. differente Isolysine repräsentieren. Das erste Serum löste etwa die Blutkörperchen von Ziege *A* und *B*, ein zweites von *C* und *D*, ein drittes von *A* und *D* u. s. w. Wir haben also durch diese eine Versuchsanordnung 13 verschiedene neue Lysine kennen gelernt, denen doch eine gleiche Zahl von Receptoren entsprechen muss. Es war ein glücklicher Umstand, dass in den Blutkörperchen eines Tieres nicht die Gesamtheit der Receptoren, sondern nur ein Teil derselben enthalten war, da nur hierdurch die Trennung der verschiedenen Arten ermöglicht wurde.

Sehr bemerkenswert ist es, dass manche Receptoren in relativ grosser Menge in den Blutkörperchen enthalten sein können. Bezeichnen wir die Menge eines bestimmten Amboceptors, der, mit der ausreichenden Menge Complement versehen, eine constante Menge Blut gerade vollständig auflösen kann, als die einfache Dosis letalis (D. L.), so kann man bei Verwendung der durch Erwärmen inactivierten Amboceptorenlösungen verschiedener Stärke leicht feststellen, wie viel D. L. von der betreffenden Blutmenge gebunden werden können. Es hat sich hierbei herausgestellt, dass in einigen Fällen gerade nur die einfache D. L. fixiert wird. Häufiger ist das Bindungsvermögen der Erythrocyten ein viel höheres, indem das Zwei- bis Zehn- und sogar das Fünfzigfache der D. L. verankert wird. Es handelt sich also hier um einen erheblichen Überschuss der betreffenden Receptoren. Ein analoger Fall ist übrigens durch Wassermanns schöne Untersuchungen über die tetanusbindende Kraft der Gehirnsubstanz lange bekannt. Absorbiert doch auch das Gehirn vermöge eines solchen Überschusses an Tetanusreceptoren ein erhebliches Multiplum der D. L. Man kann daher mit dem Hirn eines an Tetanus gestorbenen Meerschweinchens im Reagensglase noch erhebliche Mengen Gift neutralisieren.

Alle diese Thatsachen führen zu der Anschauung, dass die roten Blutkörperchen mit einer ausserordentlich grossen Zahl von Receptoren versehen sind, die wahrscheinlich Hunderten von verschiedenen Typen angehören, und von denen wieder einzelne in verhältnismässig grossen Mengen vorhanden sind. Diese Thatsache ist insofern überraschend, als sie mit den bis jetzt herrschenden Anschauungen über die Function der roten Blutkörperchen in einem gewissen Widerspruche steht. Man kann sich gar nicht vorstellen, dass für den einfachen Sauerstoffaustausch, der ja eine rein chemische Function des Haemoglobins darstellt, so mannigfaltige Verrichtungen, wie sie hier geschildert sind, nötig sein sollen. Es

deutet daher dieser grosse Apparat meines Erachtens darauf hin, dass thatsächlich die roten Blutscheiben noch andere, bis dahin übersehene Functionen ausüben. Wenn wir bedenken, dass die Receptoren im allgemeinen dazu dienen, Nährstoffe, beziehungsweise die Producte des inneren Stoffwechsels aufzunehmen, so liegt die Vermutung sehr nahe, dass auch der Receptorenapparat der Erythrocyten den gleichen Zwecken dient. Da nun aber nach all dem, was wir wissen, die Vita propria der Blutscheiben eine minimale ist, werden wir annehmen müssen, dass die aufgenommenen Stoffe nicht dem Eigenbedarf dienen, sondern dazu bestimmt sind, an andere Organe abgegeben zu werden. Die roten Blutkörperchen haben also als Speicherungscentren zu dienen, in dem Sinne, dass sie mannigfaltige, aus der Nahrung oder dem inneren Stoffwechsel herrührende Substanzen, die durch das Vorhandensein von haptophoren Gruppen ausgezeichnet sind, provisorisch in sich aufnehmen. Vielleicht darf ich in dieser Richtung noch auf die Thatsache hinweisen, dass die Erythrocyten vorwiegend Receptoren erster Ordnung enthalten, d. h. solche, welche zwar Substanzen aufnehmen, nicht aber weiter verarbeiten.

Nach diesen Auseinandersetzungen fühle ich mich zu der Annahme berechtigt, dass durch die Receptorenstudien eine neue und bedeutungsvolle Richtung der biologischen Forschung eröffnet worden ist. Um das Verständnis dessen, was ich meine, zu erleichtern, möchte ich folgenden Abschnitt aus Verworn (Beiträge zur Physiologie des Centralnervensystems, 1. Theil, S. 68), welcher den Stand unserer jetzigen Kenntnisse resumiert, hier anführen: „Die lebendige Substanz jeder Zelle, so lange sie sich im Zustande actuellen Lebens befindet und Lebenserscheinungen zeigt, zersetzt sich fortwährend von selbst und bildet fortwährend neue Substanzen. Die Dissimilation und die Assimilation sind die Grundphänomene des Stoffwechsels und zugleich die beiden Phasen des Lebensprocesses.

„Auf Grund zahlreicher Thatsachen sind wir bekanntlich zu der hauptsächlich von Pflüger begründeten Annahme gelangt, dass im Mittelpunkte des Stoffwechsels complicierte Eiweissverbindungen stehen, die Pflüger als lebendiges Eiweiss bezeichnet. Diese Verbindungen sind ausserordentlich labil und zersetzen sich in gewissem Grade schon fortwährend von selbst, in grösserem Umfange auf Reizung. Da es sich in diesen Verbindungen um chemische Stoffe handelt, deren Moleküle eben durch ihre Zersetzbarkeit eine wesentlich andere chemische Constitution verräth als die uns bekannten leblosen Eiweisskörper, so habe ich vorgeschlagen, den Namen ‚lebendiges Eiweissmolekül‘ lieber durch den Namen ‚Biogenmolekül‘ zu ersetzen. Die Zersetzung und die Neubildung der Biogene bildet also den Angelpunkt des Lebens-

processes in jeder lebenden Zelle. Die Stoffe, welche von der Zelle nach aussen abgegeben werden, stammen aus der Zersetzung der Biogene, das Material für die Bildung neuer Biogenmoleküle liefert die in der Zelle aufgenommene und umgeformte Nahrung. Allein ich habe (Allg. Physiologie, Jena 1897) darauf hingewiesen, dass diese Vorstellung noch nach einer Seite hin einer Erweiterung bedarf, insofern als eine Reihe von Thatsachen zu der Annahme drängt, dass der Zerfall des Biogenmoleküls kein vollständiger ist, und dass nicht alle aus ihm hervorgehenden Atomgruppen nach aussen abgegeben werden."

Diesen Auseinandersetzungen entsprechend, nimmt Verworn an, dass bei dem Zerfall der Biogene immer Reste erhalten bleiben, welche Nahrungsstoffe wieder aufnehmen und so das Biogenmolekül regenerieren. Es ist Verworn ganz entgangen, dass ich schon zwölf Jahre vorher ganz analoge Anschauungen in meiner Monographie „Über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus" (Berlin 1885) viel ausführlicher begründet habe. Ich nahm an, dass im lebenden Protoplasma („Biogen" Verworns) ein Kern von besonderer Structur die specifische eigenartige Zellleistung bedinge, und dass an diesen Kern sich als Seitenketten Atome und Atomcomplexe anlagern, die für die specifische Zellleistung von untergeordneter Dignität sind, nicht aber für das Leben selbst. Alles weise darauf hin, dass eben die indifferenten Seitenketten es sind, die den Ausgangs- und Angriffspunkt der physiologischen Verbrennung darstellen, indem ein Teil von ihnen (die „Sauerstofforte") die Verbrennung durch Sauerstoffabgabe vermittelt, der andere hierbei consumiert wird. „Die Frage, in welcher Weise die Regeneration der jeweilig consumierten Seitenketten geschehe," äusserte ich S. 11 meiner Monographie, „muss naturgemäss ein hohes Interesse erwecken, und kann man sich vorstellen, dass gewisse Orte des Leistungskernes verbrennbare Molekülgruppen fixieren können, die eben durch diese Bindung leichter der vollkommenen Verbrennung unterliegen." Man sieht ohne weiteres, dass diese fixierenden Orte, die ich jetzt als Receptoren bezeichne, in ihrem Wesen genau den Biogenresten Verworns entsprechen.

An der Wichtigkeit dieser Deductionen wird wohl niemand, der sich ernsthaft mit diesen Fragen beschäftigt hat, zweifeln. Wenn aber trotz der Jahrzehnte, die seit Pflügers Publication verstrichen sind, wir noch keinen Schritt in der experimentellen Erkenntnis vorwärts gekommen sind, so liegt dies an unendlichen Schwierigkeiten, die durch das Wesen und die Labilität der lebenden Materie bedingt sind. Ich hoffe, dass meine Theorie berufen ist, diese klaffende Lücke endlich auszufüllen. Die Erkenntnis, dass eben die zahlreichen Antikörper nichts darstellen als die abgesprengten Receptoren der Zellen, muss es ermöglichen, in das Wesen der Assimilationsvorgänge näher einzudringen. Auf dem Wege der Immu-

nisation erzwingen wir in bewusster Weise die Abstossung bestimmter Receptoren, die sich im Serum anhäufen, und die in diesem Zustande, losgelöst vom störenden Verbande des Protoplasmas, der chemisch-biologischen Erforschung keine weiteren Schwierigkeiten mehr bereiten. In diesem Sinne glaube ich, dass das, was ich über die Wirkung der Uniceptoren und Amboceptoren festgestellt habe, einen neuen Schritt zu der wirklichen Erkenntnis der Lebensvorgänge darstellt.

Es kann wohl keinem Zweifel mehr unterliegen, dass die roten Blutkörperchen wegen ihrer relativ einfachen Structur und der Leichtigkeit ihrer Handhabung sich zunächst mehr als andere Zellelemente für diese Zwecke eignen. Ich glaube nun, dass die Klinik berufen ist, bei der Lösung dieser Probleme die erste Rolle zu spielen, da eben die Krankheitstypen eine viel grössere Variation der Lebensbedingungen bieten, als wir sie durch Experimente erreichen können. Auch abgesehen von der Förderung der reinen biologischen Erkenntnis dürfte die Klinik aus diesen Studien den grössten Vorteil ziehen, da es sich, wie schon erwähnt, hierbei um eine wirkliche Erkenntnis der Pathologie der roten Blutkörperchen handelt.

Um eine solche Arbeit zu erleichtern, dürfte vielleicht eine kurze Darstellung desjenigen, was ich im Vereine mit meinem langjährigen Mitarbeiter Dr. Morgenroth bisher über die Physiologie der Receptoren festgestellt habe, nicht überflüssig sein.

Bei der grossen Zahl von Receptoren, die jeder Blutkörperchenart zukommt, überrascht es nicht, dass gewisse Typen der Mehrzahl, wenn nicht der Gesamtheit der Wirbeltierarten gemeinsam sind. In dieser Beziehung erwähne ich bloss Receptoren für Ricin, Abrin, Ichthyotoxin, welche eine sehr grosse Zahl verschiedener Erythrocyten schädigen, in der Tierreihe sehr weit verbreitet sind. Neben solchen allgemein verbreiteten Gruppen finden sich aber Typen, welche nur auf einen relativ engen Kreis von Tierclassen beschränkt sind. So haben wir auf dem Wege der gekreuzten Immunisierung nachgewiesen, dass die Blutkörperchen von Ziege und Hammel einige Specialreceptoren gemeinsam haben. Es ergab sich dies aus der Thatsache, dass die durch Ziegenblutinjection von Ziegen gewonnenen Isolysine gewöhnlich — wenn auch in schwächerem Masse — die Auflösung von Hammelblutkörperchen bedingten. Als wir nun den Gegenversuch anstellten und Ziegen- mit Hammelblutkörperchen immunisierten, erzielten wir ausser dem Hammellysin auch das auf Ziegen wirksame Isolysin.

Dass weiterhin auch Gruppen von Receptoren vorkommen, die für jede Tierart specifisch sind, erkennt man am besten aus dem normalen Ablauf der Belfanti-Bordet'schen Versuche. Denn hier werden im all-

gemeinen nur die specifischen Haemolysine gebildet, welche sich gegen die die Immunisation auslösenden Erythrocyten richten.[1])

Solche Verschiedenheiten in der zoologischen Verbreitung bestimmter Receptoren (auch der Complemente etc.) erklären sich in natürlicher Weise durch die eigentlich selbstverständliche Annahme, dass die Stoffwechselvorgänge, deren Indicator ja die Receptoren darstellen, ganz entsprechende Variationen zeigen. Dass gewisse Assimilationsvorgänge genau in der gleichen Weise bei Mensch und Frosch verlaufen, ist ebensowenig zu bezweifeln als die Thatsache anderer, eben nur für eine Tierart specifischer Vorgänge.

Sehr wichtig ist weiterhin, dass bei einer Tierart eine ausserordentliche individuelle Variation der Receptoren vorkommen kann, was bei Crotinversuchen am Kaninchen zuerst erkannt wurde. Am meisten beweisend sind nach dieser Richtung die mit unseren Ziegenisolysinen erhobenen Befunde. Es waren aus der Zahl unserer Probeziegen, wie schon erwähnt, immer nur einzelne, die auf eines der dreizehn verschiedenen Isolysine reagierten.

Bei dieser Gelegenheit haben wir uns von einer zweiten bedeutsamen Thatsache überzeugt: die Empfänglichkeit eines bestimmten Individuums kann sich im Laufe relativ kurzer Zeit ändern. Wir constatierten, dass eine Ziege, welche auf ein bestimmtes Isolysin reagierte, nach wenigen Wochen unempfindlich wurde, und stellten hierbei fest, dass hier ein Ausfall der vorher nachgewiesenen besonderen Receptoren eingetreten war. Auch den entgegengesetzten Fall, das Neuauftreten von Receptoren, haben wir angetroffen.

Offenbar spiegelt dieses Kommen und Gehen besonderer Receptoren interne Vorgänge des Stoffwechsels wieder, die von einer grossen Reihe äusserer oder innerer Factoren abhängig sein können. Besonders interessant ist die von Kossel gefundene Thatsache, dass im Verlaufe der Immunisierung mit Aalblut die Blutkörperchen des Kaninchens eine grosse Widerstandsfähigkeit gegen das Gift gewinnen, die wir wohl auf einen Receptorenmangel beziehen sollten. Es handelt sich hier um etwas für Aalblutimmunisierung Specifisches, da wir bei den Immunisierungen des Kaninchens mit zwei anderen Blutgiften (Crotin und Tetanolysin) nichts derartiges nachweisen konnten.

Die Experimente von Kossel, Gley, Tschistowitsch geben auch einen gewissen Hinweis auf den Mechanismus der Vorgänge; es geht aus ihnen hervor, dass die erste Phase der Immunisierung die der Antitoxinbildung ist, und dass erst im späteren Verlaufe sich die Unempfindlichkeit der roten Blutkörperchen einstellt.

---

[1]) Ganz analoge Erfahrungen haben wir auch bei anderen Bestandteilen des Blutserums, z. B. bei den Complementen, erheben können.

Auf welche Weise sich eine Unempfindlichkeit der vorher gegen ein bestimmtes Gift empfindlichen Erythrocyten ausbilden kann, ist auf einfache Weise zu erklären. Wir haben oben gesehen, dass diejenigen Blutkörperchen für ein Gift (z. B. Aalblut) empfänglich sind, die mit entsprechenden Receptoren ausgestattet sind. Unter physiologischen Verhältnissen fällt diesen die Aufgabe zu, ein bestimmtes Product des Stoffwechsels X zu fesseln. Wird nun durch die Behandlung mit dem Gift das specifische Antitoxin erzeugt und in die Circulation gebracht, so ist dieses imstande, nicht nur das Gift, sondern auch das normale Stoffwechselproduct X an sich zu reissen und somit dessen Verbindung mit dem Erythrocyten zu verhindern. Da hierbei die betreffenden Receptoren dauernd ausser Function gesetzt werden, ist die Möglichkeit ihres Schwundes — nach Art der Inactivitätsatrophie — ohne weiteres gegeben. Am ehesten wird dieser Vorgang eintreten, wenn die Substanz X für das Leben der Zelle leicht entbehrt werden kann, d. h. wenn sie, wie z. B. der Zucker, durch ein andersartiges Material (z. B. durch Fett) ersetzt werden kann.[1])

Aber auch ohne das Auftreten eines solchen ablenkenden Antikörpers kann Receptorenschwund eintreten, wie wir bei den Isolysinversuchen gesehen haben. Am nächsten liegt die Deutung, dass hier das Verschwinden eines inconstanten, etwa nur temporär vorhandenen Stoffwechselproductes den Receptorenmangel erzeugt habe. Vielleicht könnte die interessante Beobachtung Gleys, dass die Blutkörperchen neugeborener Kaninchen gegen Aalgift sehr widerstandsfähig sind und erst im Verlaufe von Wochen die normale hohe Empfindlichkeit erlangen, mit solchen Verhältnissen in Zusammenhang zu bringen sein.

Wie dem auch sei, so drängt alles zu der Überzeugung, dass zwischen der Art des jeweiligen Stoffwechsels und der Art der vorhandenen Receptoren ein organisch harmonischer Zusammenhang besteht. Er beruht eben darauf, dass Substanzen mit haptophoren Gruppen einen Reiz auf das Protoplasma ausüben, welcher die Neubildung der betreffenden Receptoren auslöst.

Zum Schlusse wollte ich noch erwähnen, dass viele Thatsachen dafür sprechen, dass die an den Erythrocyten vorhandenen Receptorenarten sich auch in den Zellen anderer Organe vorfinden können. So wird, um nur ein Beispiel zu erwähnen, das Tetanolysin nicht nur von den Erythrocyten, sondern auch vom Gehirn und anderen Organen verankert. Auch im Immunisierungsversuch tritt diese Erscheinung zutage. So fand v. Dungern, dass Serum von Kaninchen, welche mit Trachealepithel von

---

[1]) Es ist wahrscheinlich, dass diese Processe sich besonders leicht an den jugendlichen, noch im Knochenmark befindlichen Erythrocyten, respective deren Vorstufen werden ausbilden können.

Rindern behandelt waren, neben epithelfeindlichen Functionen auch eine ausgesprochene Haemolyse gegen Rinderblut entfalteten. Den Einwand Metschnikoffs, dass hier ein Versuchsfehler (Injection von beigemengten Blutkörperchen) vorgelegen habe, hat v. Dungern in schlagender Weise dadurch widerlegt, dass auch Injectionen von Kuhmilch — also eines absolut blutkörperchenfreien Agens — dieselben Haemolysine erzeugten. Es müssen demnach bestimmte Receptoren dem roten Blutkörperchen und dem Epithelgewebe (respective der sich davon ableitenden Milch) gemeinsam sein.

Die vielfache Verbreitungsart einer bestimmten bindenden Gruppe steht mit den Annahmen über die Function des Receptorenapparates der roten Blutkörperchen, die wir eingangs erörtert haben, im besten Einklange. Wenn die roten Blutkörperchen nach dem Vergleich Mieschers als Contocurrentbank dienen, wo der Überschuss jeweiliger Stoffwechselproducte vorübergehend aufgespeichert wird, so wird die Abgabe an bestimmte Organe eben das Vorhandensein geeigneter Receptoren in diesen zur Voraussetzung haben. Der Austausch wird um so ergiebiger stattfinden können, wenn die Avidität der Gewebsreceptoren eine höhere ist als die der Blutreceptoren. Manche Gründe, die ich an anderer Stelle auseinandersetzen werde, sprechen dafür, dass die Avidität der Gewebsreceptoren keine constante ist, sondern durch gewisse Reize (assimilatorische Reize) erheblich gesteigert wird. Dass der Hunger, wenn wir diesen Ausdruck auf rein celluläre Vorgänge anwenden können, einen der wichtigsten assimilatorischen Reize darstellen muss, bedarf keiner weiteren Begründung. Wir hätten so in der functionellen Erhöhung der Avidität ein wundervolles Beispiel der Zweckmässigkeit des Assimilationsvorganges.

Nun noch einige Worte über die Methodik. Man benützt 5%ige Aufschwemmungen von Blut in physiologischer (0·85%) Kochsalzlösung und bestimmt dann für jedes Blut die Empfindlichkeit gegenüber einem bestimmten Blutgift (Lysin oder Agglutinin), indem man einer grösseren Reihe mit *2 ccm* Blutmischung beschickter Röhrchen steigende Mengen der betreffenden Giftlösungen zuführt. Man ermittelt so die beiden Fundamentalwerte, einerseits die gerade complet auflösende Dosis und andererseits die Null-Dosis, welche keine schädigende Wirkung mehr ausübt. Da man mit wenigen Cubikcentimetern Blut, die jederzeit ohne Schädigung oder Belästigung von der Versuchsperson gewonnen werden können, viele hunderte Reagensglasversuche anzustellen in der Lage ist, kann man an jedem Einzelblut eine grössere Zahl verschiedener Bestimmungen vornehmen.

Die Technik der Versuche ist also an und für sich eine sehr einfache und nicht im mindesten schwieriger als die schon immer aus-

geführten Resistenzbestimmungen. Die Schwierigkeiten dieser Untersuchung liegen in einer ganz anderen Richtung und beginnen bei der Beschaffung der geeigneten Blutgifte. Allerdings dürfte nach den schon vorliegenden Erfahrungen diese Schwierigkeit keine übermässig grosse sein, da wir ja schon eine ziemlich grosse Zahl solcher Substanzen kennen und bei einer weiteren systematischen Durchforschung beliebig viel in Betracht gezogen werden können. Am wertvollsten dürften natürlich für den vorliegenden Zweck Blutgifte sein, welche die für die Differenzierung verschiedener Blutkörperchen erforderliche Election (Beschränkung auf einzelne Individuen) besitzen. Nach unseren Ziegenversuchen dürften die Isoagglutinine und Isolysine gerade nach dieser Richtung hin die meisten Chancen des Erfolges bieten. Auch beim Menschen kommen ja — wie aus den Untersuchungen Landsteiners,[1]) Donaths[2]), Halbans[3]) und Ascolis[4]) hervorgeht — Anthropoisolysine und -Agglutinine genau so vor wie bei der Ziege. Besonders interessant sind die von Halban angestellten Versuche, in denen einerseits das Serum der Mutter auf fötale Blutkörperchen, andererseits das kindliche Serum auf die Erythrocyten der Mutter einwirkten. Es stellte sich hierbei heraus, dass die beiden Sera sich so verhielten, als stammten sie von zwei verschiedenen Individuen. In den Fällen, in welchen das mütterliche Serum fremdes Blut agglutinierte, agglutinierte es auch das Blut des eigenen Kindes und vice versa. Analoge Erscheinungen ergeben sich auch bei den Isolysinen, indem in den mütterlichen Blutkörperchen Receptoren existieren, die den fötalen fehlen und umgekehrt. In Rücksicht auf die Selbständigkeit des fötalen Stoffwechsels bieten diese Erscheinungen für den, welcher meine Anschauungen teilt, nichts Auffälliges mehr.

Sehr bedeutungsvoll ist es, dass bei Infectionskrankheiten vielfach Isoagglutinine im Blutplasma vorhanden sind. In einer ganz neuen Arbeit haben Monaco und Panichi[5]) den Nachweis erbracht, dass bei Malariaerkrankung das Serum der Kranken stets isoagglutinierende Eigenschaften besitzt, die nach Behandlung mit Chinin und erfolgter Heilung rasch verschwinden. Nach den Beschreibungen der Autoren handelt es sich hierbei um ein Agglutinin, welches, im Gegensatze zu den Individual-Isolysinen unserer Ziegen, die verschiedenartigsten Menschenblutkörperchen agglutiniert — also um Pan-Isolysine. Bei einem Falle von künstlicher Malariainfection haben die Autoren den genauen Verlauf der Agglutinincurve, den langsamen Anstieg in der Incubationsperiode, das rasche Ansteigen

[1]) Centralbl. f. Bacteriologie 1900, Nr. 10/11.

[2]) Wiener klin. Wochenschr. 1900, Nr. 22.

[3]) Wiener klin. Wochenschr. 1900, Nr. 24.

[4]) Clinica medica 1901, Nr. I.

[5]) Academia d. Lincei, Sitzung vom 16. December 1900.

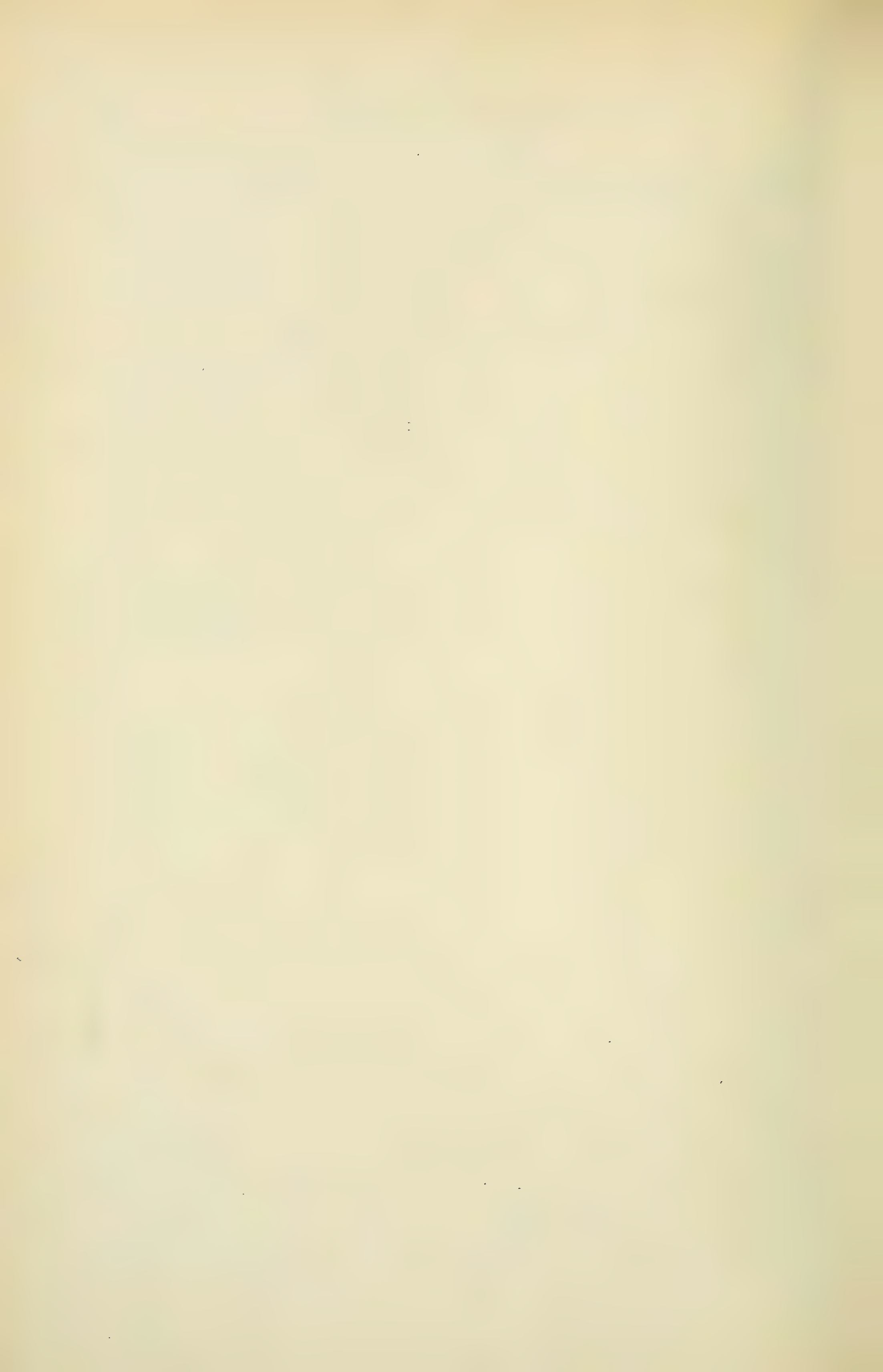
nach Ausbruch der Fiebersteigerungen und den Abfall nach Chininbehandlung in sehr übersichtlicher Weise dargestellt. Auf Grund dieser Untersuchungen kommen sie zu dem Schlusse, dass die Agglutinationsphänomene eine grosse Bedeutung für die Klinik der Malariaerkrankungen besitzen. So viel über die spärlichen, bis jetzt vom Menschen vorliegenden Thatsachen!

Da ich selbst nicht in der Lage bin, derartige Untersuchungen an einem grösseren Krankenmateriale durchzuführen, habe ich es für meine Pflicht gehalten, die Gesichtspunkte, welche sich aus meiner Seitenkettentheorie ergeben, ausführlicher darzustellen und so die Basis für die eingehende Bearbeitung eines Gebietes zu schaffen, dessen Bedeutung für die Biologie, die Pathologie und die Klinik vielleicht erst nach Jahren in ihrem vollen Masse erkannt werden wird.



Alphabetisches Inhaltsverzeichnis.

I bezieht sich auf Ehrlich-Lazarus: Anaemie I.
II „ „ „ Lazarus: Anaemie II.
III „ „ „ Ehrlich-Lazarus-Pinkus: Leukaemie etc.



TAFEL I.

Erklärung der Tafel I.

Figur 1.

Blut eines Falles von acuter Leukaemie.

Die Zeichnung ist nach einem mit Hitze fixierten, mit Haematoxylin und wässeriger Eosinlösung gefärbten Präparat gefertigt. Vergr. Zeiss oc. 2, hom. Imm. $^1/_{12}$. Ausser roten Blutkörperchen hauptsächlich grosse Lymphocyten, deren Kerne ein feines netzartiges Gerüst mit grösseren hellen Lücken zeigen.

a) Kleine Lymphocyten mit dunkelblauem, grobkörnigem Kerngerüst.

b) Polynucleärer Leukocyt.

Figur 2.

Blut eines Falles von chronischer lymphatischer Leukaemie.

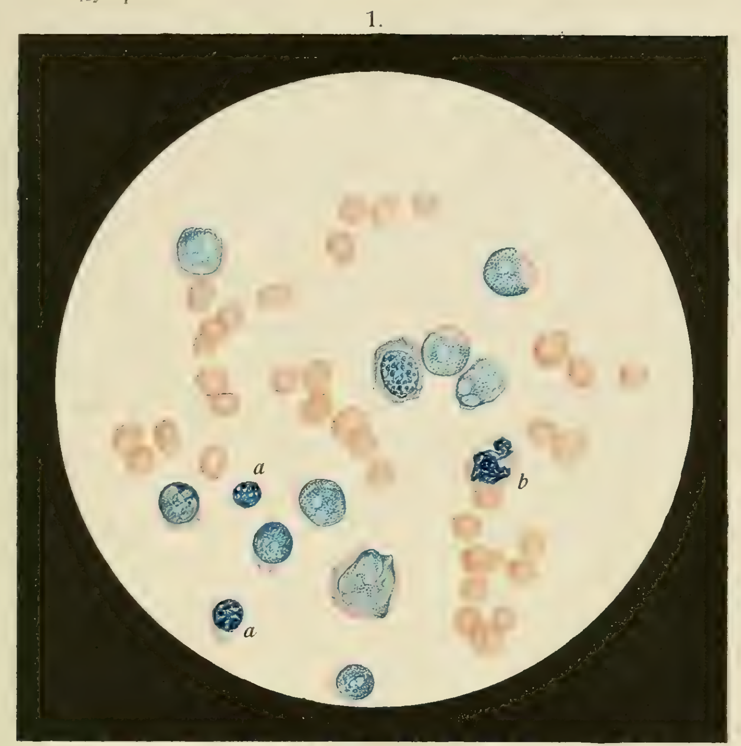
Die Zeichnung ist nach einem in Formoldämpfen fixierten, mit wässeriger Eosinlösung und wässeriger Methylenblaulösung gefärbten Präparate gefertigt. Vergr. Zeiss oc. 2, hom. Imm. $^1/_{12}$.

Ausser roten Blutkörperchen von verschiedener Grösse hauptsächlich kleine Lymphocyten mit schmalem basophilen (dunkelblauvioletten) Protoplasmasaum.

a) Grosse Lymphocyten mit basophilem Protoplasma.

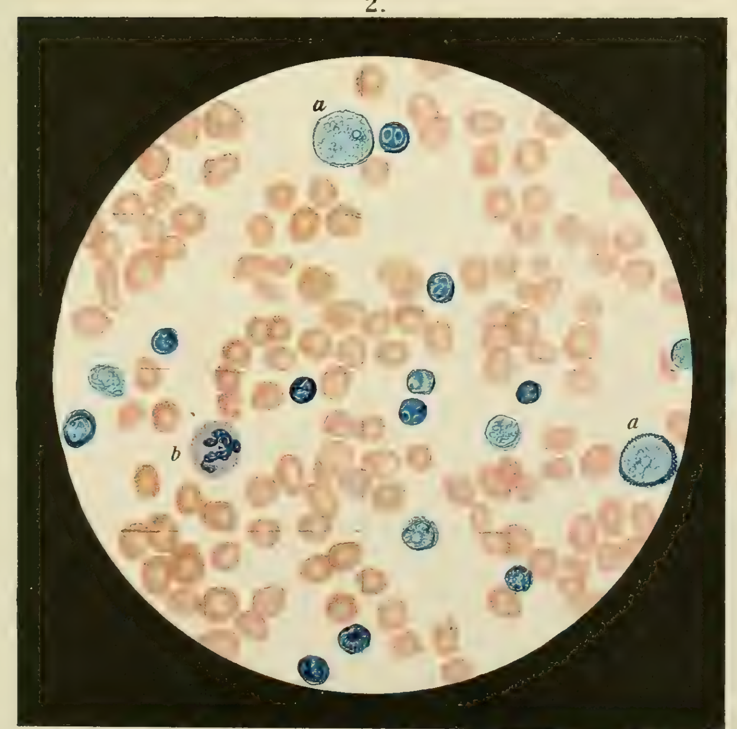
b) Polynucleärer Leukocyt.

1.



acute lymphatische Leukämie.

2.

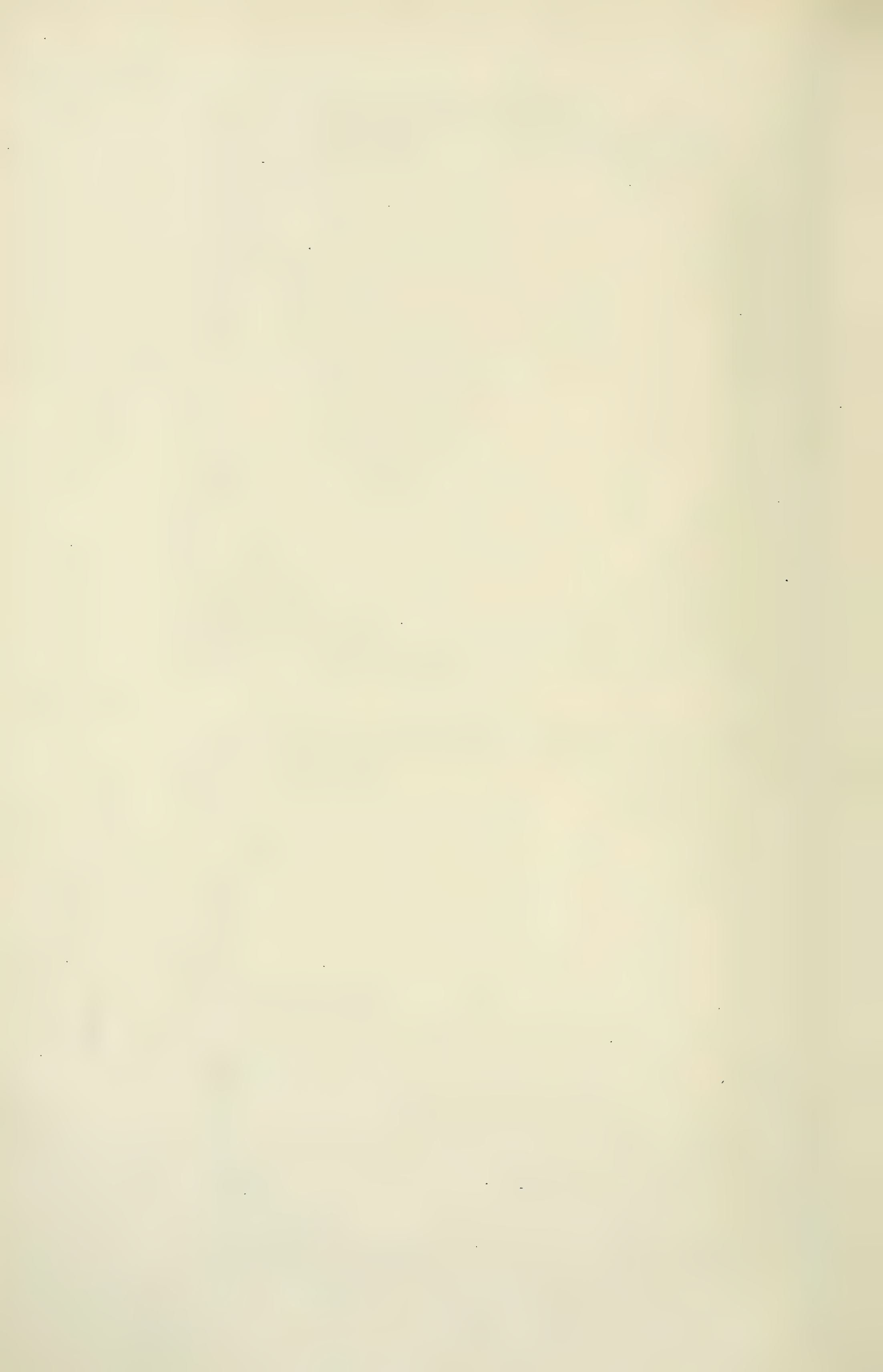


chronische lymphatische Leukämie.

Dr Pinkus del.

Lith. Werner & Winter, Frankfurt a/M.

Verlag von Alfred Hölder k.u.k. Hof-u. Universitäts-Buchhändler in Wien



TAFEL II.

Erklärung der Tafel II.

Figur 1.

Präparat von einer myeloïden Leukaemie.

Fixation in Formolalkohol; Färbung in Triacid. Leitz-Mikroskop, Ölimmersion $^1/_{12}$. Ocular 1, Tub. L. 16.

a) Neutrophile Myelocyten. *b)* Polymorphkernige neutrophile Leukocyten. *c)* Eosinophile Myelocyten. *d)* Mastzellen (die Vacuolen entsprechen den nicht gefärbten Granulis). *e)* Normoblasten. *f)* Normoblast mit Kernteilungsfigur. *g)* Normale Erythrocyten. *h)* Megaloblast. *i)* Zwergform eines polynucleären neutrophilen Leukocyten.

Figur 2.

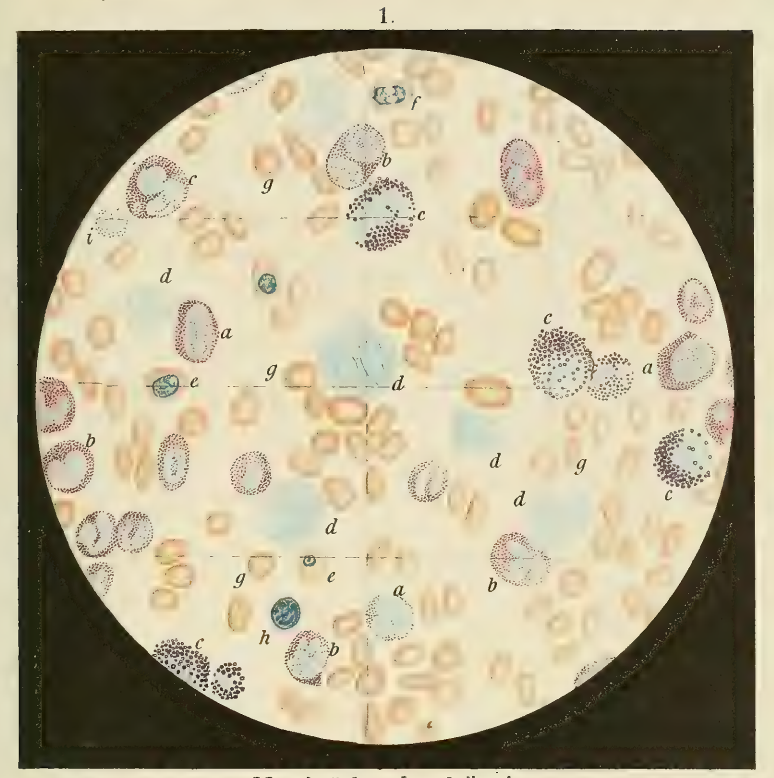
Blutbild bei protahiert verlaufender Nitrobenzolvergiftung

(nach Ehlich und Lindenthal).

Färbung mit Sol. Chenzinsky.

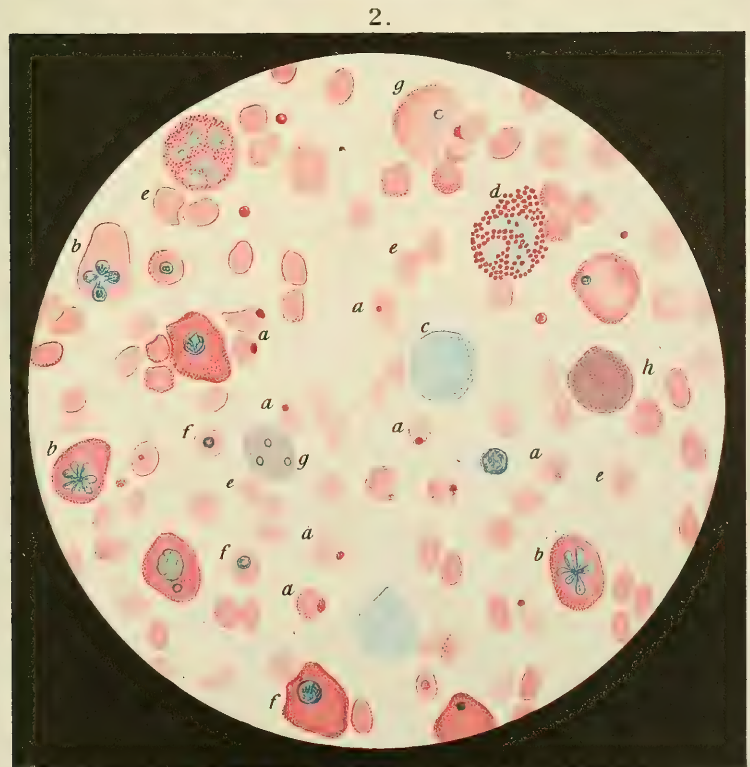
a) Erythrocyten mit haemoglobinaemischen Innenkörperchen. *b)* Erythroblasten mit verschiedenen Kernteilungsfiguren. *c)* Grosse Lymphocyten. *d)* Eosinophile Zelle. *e)* Normale Erythrocyten. *f)* Normo- und Megaloblasten. *g)* Erythrocyten mit Kernresten. *h)* Hochgradige polychromatophile Degeneration eines Erythrocyten.

1.



Myeloïde Leukämie.

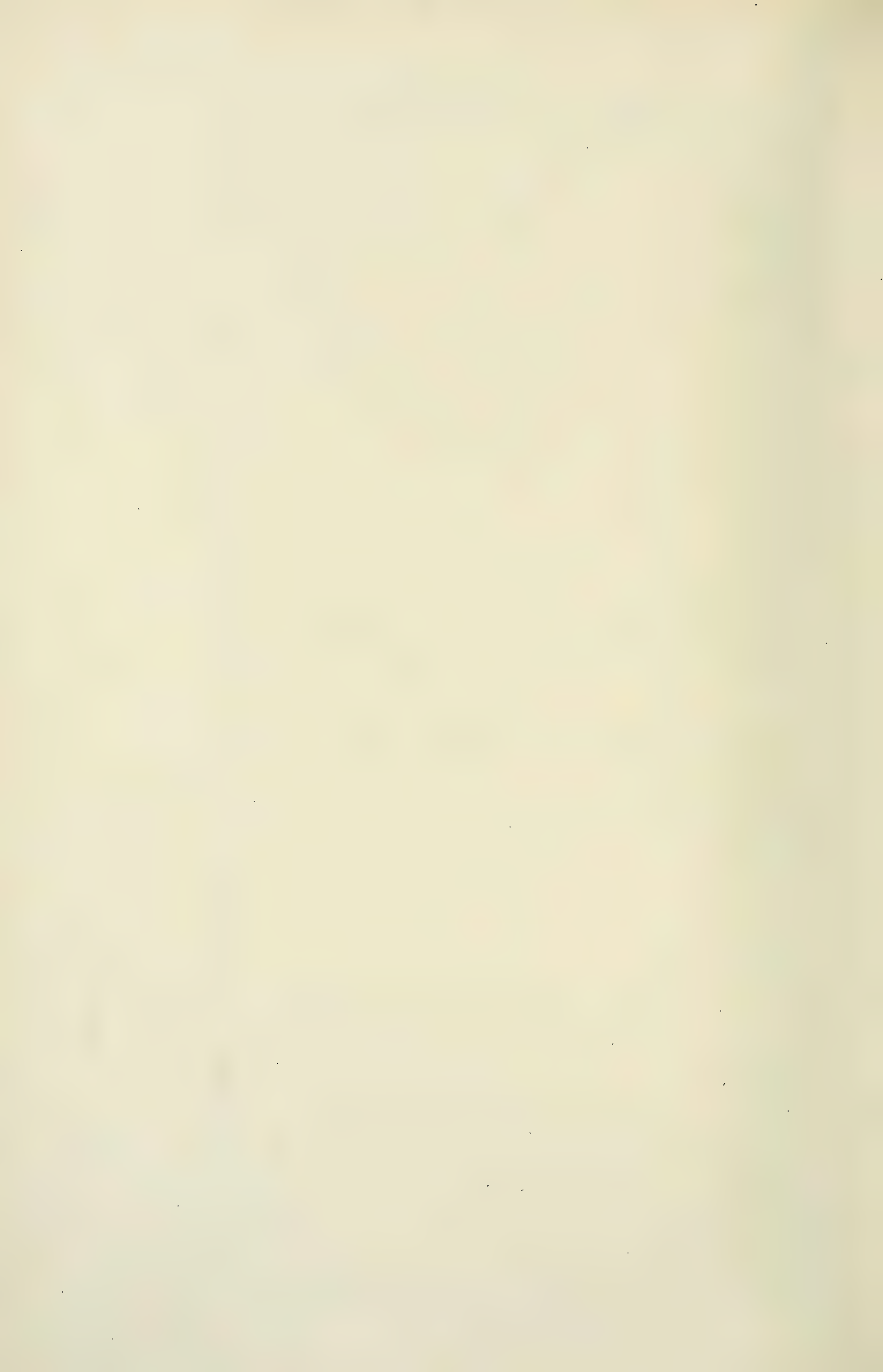
2.



Blutbild bei Nitrobenzolvergiftung
(Combiniertes Bild nach Ehlich u. Lindenthal)

Nora Seeliger del. Lith Werner & Winter, Frankfurt a/M

Verlag von Alfred Hölder, k. u. k. Hof- u. Universitäts-Buchhändler in Wien.



TAFEL III.

Erklärung der Tafel III.

Figur I.

Receptor erster Ordnung *(a)*.

e haptophorer Complex, *b* aufgenommenes Toxinmolekül mit haptophorer *(c)* und toxophorer Gruppe *(d)*.

Figur II.

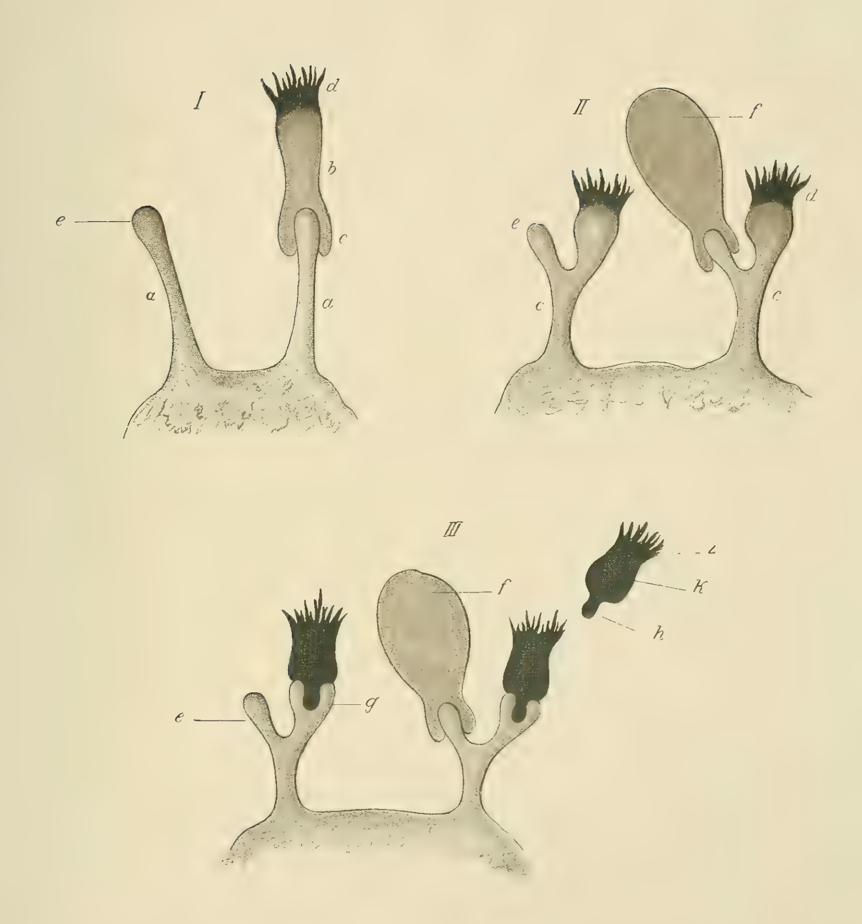
Receptor zweiter Ordnung *(c)*

mit haptophorer *(e)* und zymophorer Gruppe *(d)*. Aufgenommenes Nährmolekül *(f)*.

Figur III.

Receptor dritter Ordnung *(i)*.

e haptophore Gruppe, *g* complementophile Gruppe, *k* Complement mit haptophorer *(h)* und zymotoxischer Gruppe *(z)*. Aufgenommenes Nährmolekül *(f)*.



Verlag von Alfred Hölder, k. u. k. Hof- und Universitäts-Buchhändler in Wien.



DIE

BLEICHSUCHT.

VON

PROF. D[R.] K. v. NOORDEN

IN FRANKFURT A. M.

WIEN, 1897.

ALFRED HÖLDER

K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER

I., ROTHENTHURMSTRASSE 15.

Druck von Adolf Holzhausen,
k. und k. Hof- und Universitäts-Buchdrucker in Wien.

Inhalt.

I. Begriffsbestimmung.

Eine Definition soll nicht auf die Symptome, sondern auf das Wesen der Sache Rücksicht nehmen. Wir sind bei der Chlorose in der schwierigen Lage, dass wir das Wesen der Krankheit noch gar nicht kennen und dass jede tiefer eindringende Definition sofort hier oder dort Widerspruch hervorrufen muss. Um dem Bedürfnisse der Systematisierung und der Diagnostik zu genügen und einen festen Ausgangspunkt für die folgenden Schilderungen zu gewinnen, ist aber die Umgrenzung des Begriffes Chlorose notwendig.

Wir verstehen unter Chlorose eine Krankheit mit folgenden Haupteigenschaften:

1. die Krankheit kommt ausschliesslich beim weiblichen Geschlecht vor — überwiegend häufig in den Entwicklungsjahren und dem sich anschliessenden Lebensdecennium; sie neigt, einmal entstanden, zu Recidiven;

2. das Cardinalsymptom der Krankheit ist Anämie — genauer: Verarmung des Blutes an Hämoglobin und an rothen Blutkörperchen. Aus der Anämie erklären sich die meisten übrigen Krankheitssymptome;

3. die Krankheit entwickelt sich anscheinend spontan — jedenfalls mangeln bei ihrer Auslösung diejenigen Ursachen, welche sonst zu ähnlich hochgradigen Anämien führen;

4. die Krankheit schädigt — wenn Complicationen fehlen — nur den Ernährungszustand des Blutes, ohne einen allgemeinen Verfall und Schädigung der Gesamternährung im Gefolge zu haben.

Weiter in das Krankheitswesen eindringend, fügen wir hypothetisch hinzu:

5. die Anämie bei Chlorose beruht auf ungenügender Neubildung des Blutes und nicht auf gesteigertem Zerfall von Blutroth und Blutkörperchen.

Diese Begriffsbestimmung bedarf gewisser Erläuterungen; sie muss ferner durch den Hinweis ergänzt werden, nach welcher Richtung künftig die Definition vorzudringen habe.

ad 1. Zweifellos kommen auch beim männlichen Geschlechte anämische Zustände vor, die in den äusseren Erscheinungen und im Verhalten des Blutes Aehnlichkeit mit der weiblichen Chlorose haben. Die Verschiedenheit des Geschlechtes bringt aber durchweg so grosse Unterschiede des Gesamtkrankheitsbildes gegenüber der weiblichen Chlorose, dass die Unterschiede mehr in die Augen springen als die Aehnlichkeiten. Andere Blutkrankheiten, die secundären Anämien, die perniciöse Anämie, die Leukämie bleiben immer sich selber gleich, mögen sie Männer oder Frauen betreffen. Bei Chlorose ist es nicht so; das Geschlecht drückt der Krankheit den bezeichnenden Stempel auf. Wir dürfen, ohne auf die gefährlichsten diagnostischen Abwege zu geraten, von dieser seit Alters anerkannten Thatsache nicht absehen, bis das eigentliche Krankheitswesen genauer festgestellt ist. Vielleicht kommen wir dahin, bestimmte anatomische Veränderungen oder Functionsanomalien wichtiger Organe oder bestimmte Giftwirkungen, z. B. den Ausfall oder das Uebermaass sogenannter interner Secretionen, als die eigentliche Ursache zu erkennen. Dann wird vielleicht manches scheinbar abseits Liegende mit unter den Begriff Chlorose einzureihen sein. Bis eine solche gemeinsame Grundlage gewonnen, darf die Chlorose der Frauen nicht mit der Anämie der Männer zusammengeworfen werden.

ad 2. Chlorose und Anämie sind verschiedene Begriffe. Ersterer bezeichnet eine Krankheit, letzterer das Symptom einer Krankheit — hier ein Symptom der Chlorose. Freilich ist es in Wirklichkeit oft recht schwer, die Krankheit Chlorose zu diagnosticieren oder auszuschliessen, wo Anämie sicher vorhanden. Die Schwierigkeiten sind am grössten in dem für Chlorose am meisten disponierten Lebensalter, weil hier jede anämisierende Ursache, mag sie von aussen oder innen kommen, ein Krankheitsbild erzeugt, das sich zwar durch Bedeutung und Verlauf von der Chlorose unterscheiden mag, auf der Höhe seiner Entwicklung aber mit Vorliebe die Züge der echten Chlorose zur Schau trägt.

ad 3. Wenn gesagt ist, die Krankheit entwickle sich anscheinend „spontan“, so soll damit doch nicht ausgedrückt werden, dass fassbare, äussere, sogenannte determinierende Anlässe jederzeit fehlen. Wir wissen z. B. ganz genau, dass Chlorose oder doch wenigstens chlorotoide Zustände durch allerhand und unter sich sehr verschiedene Schädlichkeiten ausgelöst werden können. Es ist aber doch sehr die Frage, ob diese Schädlichkeiten, die im Capitel „Aetiologie“ zu besprechen sind, mehr bedeuten, als dass sie den Boden für die Entwicklung der Krankheit ebnen oder der schon im Keimen begriffenen Bleichsucht Nahrung verschaffen. Im allgemeinen macht es den Eindruck, als ob man es bei der Chlorose mit einer sogenannten „endogenen“ Krankheit zu thun habe, d. h. einer Krankheit, für deren Entwicklung eine besondere Veranlagung notwendig ist.

Bei starker Veranlagung kommt sie unter allen Umständen, bei schwacher Veranlagung nur unter Mitwirkung äusserer Schädlichkeiten zum Ausbruch.

ad 4. Im Verlauf der Krankheitsbeschreibung wird gezeigt werden, dass die Chlorose an sich den Ernährungszustand nicht schädigt; wenn trotzdem viele Patientinnen im Verlauf der Krankheit schwer herunterkommen, so hat dieses allemal seinen erklärlichen Grund in Complicationen oder in grober Vernachlässigung der erforderlichen Maassregeln.

ad 5. Aus der Analyse der Symptome wird hervorgehen, dass bei echter Chlorose keinerlei Hinweise auf „Anämie durch Blutzerfall“ vorliegen. Immerhin sind die Anhaltspunkte noch dürftig und ich trage Bedenken, den Satz: „die Anämie der Chlorotischen beruht auf verminderter Blutneubildung“ als eine „conditio sine qua non“ mit in die Definition der Krankheit aufzunehmen. Ich selbst bin freilich davon überzeugt, dass die Wahrheit dieses Satzes sich immer mehr herausstellen wird. Ich halte die chlorotische Anämie für bedingt durch krankhafte Verminderung der Energie der blutbildenden Organe.

Wenn sich dieses als richtig erweist, würde man der auf das Wesentliche gerichteten Definition erheblich näher kommen. Es wäre dann freilich noch zu erwägen, wie man den Begriff Chlorose gegen andere Anämien abzugrenzen habe, die ebenso wie Chlorose auf mangelhafter Blutneubildung (mit Ausschluss gesteigerten Blutzerfalls) beruhen. Zwei Lösungen sind möglich:

entweder — und dieses halte ich für wahrscheinlich — man lernt mit der Zeit die letzte Ursache kennen, die bei Chlorotischen zur Erschlaffung der blutbildenden Organe führt, und man hätte dann die Chlorose als eine durch ganz bestimmte specifische Ursachen bedingte Form von Erschlaffung der blutbildenden Organe zu definieren,

oder man erweitert den Begriff der Chlorose dahin, dass alle Anämien, welche nicht durch Blutzerfall, sondern durch mangelhafte Neubildung von Blut zu Stande kommen, unter dem Namen Chlorose zusammengefasst werden. Dann würde sich die Krankheit, die wir heute Chlorose nennen, nur als eine Abart dieser Anämien darstellen, und ihre Eigentümlichkeiten würden nur durch das Lebensalter und durch das Geschlecht veranlasst sein; ich erinnere zum Vergleich an die Scrophulose, die nur durch äusserliche, das Wesen nicht berührende Eigentümlichkeiten von den übrigen Krankheitsbildern der Tuberculose getrennt ist.

II. Aetiologie und Pathogenese.

Schon bei Umgrenzung des Begriffs Chlorose mussten wir gestehen, dass die letzten Gründe für Ausbruch und Entwicklung der Krankheit noch dunkel seien. Dennoch ist es praktisch wichtig, die Bedingungen zu studieren, unter denen Chlorose aufzutreten pflegt, und wissenschaftlich ist es von Bedeutung, die Theorien ins Auge zu fassen, welche man sich über die Krankheit gebildet hat. Die meisten auf guten Beobachtungen und klarem Gedankengang beruhenden Theorien haben bleibenden Wert, weil sie zu neuen Forschungen anregen.

Betreffs der Aetiologie unterscheiden wir nach dem Vorgang von Immermann,[1]) Hayem u. A. prädisponierende und determinierende Ursachen.

A) Prädisponierende Momente.

1. Geschlecht. Wir haben dem im vorigen Abschnitte Gesagten hier nichts hinzuzufügen. Wir sprechen von Chlorose nur im Hinblick auf das weibliche Geschlecht und meinen, dass zunächst das Wesen der Krankheit besser erkannt und definiert sein muss, ehe man von Chlorose beim männlichen Geschlecht reden darf.

Doch möchte ich nicht versäumen, die Ansichten einiger namhaften Autoren[2]) hier wiederzugeben. Immermann verhält sich äusserst skeptisch gegen das Vorkommen der Chlorose bei Männern und weiss aus seiner Praxis nur einen Fall, den man als Chlorose deuten könnte. Nicht minder zweifelnd sind die Aeusserungen von Eichhorst, Niemeyer, Jürgensen, Hayem, Luzet, Liebermeister. Einige Autoren, z. B. F. A. Hoffmann, Sée, erwähnen die Chlorose bei Männern mit keinem Worte. Aus der Leipziger medicinischen Klinik ist jüngst eine Statistik erschienen, nach der unter 181 Chlorosefällen achtmal das männliche Geschlecht betroffen war, eine im Verhältnis zu allen anderen Angaben ungewöhnlich hohe Zahl (Ossent).[3]) Leider sind Krankengeschichten und Begründung der Diagnose nicht mitgeteilt. Ich selbst erinnere mich keines Falles, in dem ich bei einem männlichen Individuum Chlorose hätte diagnosticieren mögen.

2. Alter. Das bevorzugte Alter ist die Zeit vom 14. bis 20. Lebensjahre. In diese Periode fällt fast immer die erstmalige Erkrankung; sehr viel seltener in die erste Hälfte der Zwanzigerjahre, und geradezu ungewöhnlich ist der Beginn in noch späterer Zeit. Die Warnung Niemeyer's, eine nach dem 24. Lebensjahre entstehende Anämie ohne triftigste Gründe als Chlorose zu bezeichnen und zu behandeln, dürfte auch jetzt noch der Billigung vorsichtiger Aerzte gewiss sein. Vereinzelte Fälle, die keine andere Deutung zulassen, kommen aber vor („*Chlorose tardive*" Hayem,[4]) Rieder).[5]) Viel häufiger ist die Chlorose des reifen Alters bei Mädchen und Frauen, die in der Jugend schon bleichsüchtig waren — sei es, dass die Chlorose in fast ununterbrochener Folge das Feld behauptete, sei es, dass längere Pausen sich zwischen die einzelnen Anfälle einschoben.

Ueber die Zeit des ersten Ausbruchs der Krankheit belehren folgende Zahlenaufstellungen:

Hayem[6]) bezeichnet als Mittel aus 52 Beobachtungen das Alter von $17^1/_2$ Jahren (Beginn der Krankheit).

Harris.[7]) Von 114 Chlorotischen standen im Alter

von 15—20 Jahren	63
„ 20—30 „	41
über 30 „	10.

Auf den ersten Beginn der Krankheit ist in dieser Statistik von Harris keine Rücksicht genommen.

Ossent.[3]) Von 150 Kranken standen beim ersten Ausbruch der Chlorose

22	vor dem	14. Lebensjahre
84	zwischen	14 und 19 Jahren
29	„	20 „ 23 „
5	„	24 „ 33 „

R. Stockmann[8]) berichtet über 63 Fälle. 23 Jahre war das höchste Alter, in welchem die Chlorose begann. Zur Zeit der Beobachtung standen

44	Kranke im Alter von . . .	13—20 Jahren
10	„ „ „ „ . . .	21—24 „
9	„ jenseits des	24. Lebensjahres.

Meine eigene Statistik*) giebt folgendes Resultat:

Von 242 Patientinnen waren, als sie zum ersten Male an Bleichsucht erkrankten:

---

*) Diese und andere statistische Angaben, welche in späteren Abschnitten folgen, entstammen zum Teil meinen eigenen Aufzeichnungen und den Krankengeschichten des städtischen Krankenhauses in Frankfurt a. M. Zum anderen, und zwar grösseren

2 jünger als	12 Jahre
2	12 „ alt
2	13 „ „
19	14 „ „
31	15 „ „
44	16 „ „
32	17 „ „
31	18 „ „
17	19 „ „
23	20 „ „
14	21 „ „
10	22 „ „
12	23 „ „
1	24 „ „
2 älter als	24 „

Von den 242 Patientinnen hatten 149 schon früher einen oder mehrere Anfälle von Bleichsucht durchgemacht. Von diesen, an Recidiven erkrankten Personen standen:

4 im Alter von	15 Jahren
10 „ „ „	16 „
13 „ „ „	17 „
16 „ „ „	18 „
13 „ „ „	19 „
21 „ „ „	20 „
21 „ „ „	21 „
14 „ „ „	22 „
15 „ „ „	23 „
11 „ „ „	24 „
6 „ „ „	25 „
4 „ „ „	26—30 Jahren
1 „ „ „	30—35 „

3. Heredität und Veranlagung. Häufig, ja man kann sagen überwiegend häufig, bricht die Chlorose bei jungen Mädchen aus, ohne

---

Teile sind sie aus den Krankenjournalen der zweiten medicinischen Klinik in Berlin und der medicinischen Klinik in Giessen gewonnen. Ich verfehle nicht, auch an dieser Stelle meinen verehrten früheren Lehrern, Herrn Gerhardt und Herrn Riegel, meinen Dank für die freundliche Ueberlassung der Journale auszusprechen. Alles in Allem standen mir die Krankengeschichten von ca. 260 Fällen zur Verfügung. Wie selbstverständlich, konnte nicht für jede einzelne Frage das gesamte Material benützt werden, da die Krankheitsberichte — sowohl was Anamnese, als was Status und Verlauf betrifft — sehr ungleich angelegt waren und nicht immer allen Symptomen Beachtung schenkten.

dass erkennbare äussere Schädlichkeiten eingewirkt hätten, oder die als Gelegenheitsursachen beschuldigten Schädlichkeiten stehen doch in gar keinem Verhältnis zur Schwere der Krankheit. Nur bei der Minderzahl ist letzteres der Fall, und man könnte nach den Erfahrungen über die Entstehung anderer Formen von Anämie sagen: hier ist die chlorotische Anämie durch die äusseren Verhältnisse ausreichend begründet, und ihre Intensität ist proportional der Intensität der äusseren Schädlichkeiten. Oft genug entsteht die Krankheit, obwohl die Lebensverhältnisse und Lebensgewohnheiten derartige sind, dass sie dem Zustandekommen von Anämie geradezu entgegenzuarbeiten scheinen.

Solchem quantitativen Missverhältnis zwischen Ursache und Wirkung begegnen wir bei Infectionskrankheiten — davon kann aber bei Chlorose im Ernste nicht die Rede sein. Wir begegnen ihm ferner bei Krankheiten, die durch innere Veranlagung hervorgerufen oder wenigstens vorbereitet werden (endogene Krankheiten). Dahin gehören z. B. Gicht, Fettleibigkeit, die meisten Fälle von Diabetes, die Arthritis deformans, Myxoedem, Basedow'sche Krankheit, viele Nervenkrankheiten etc. Wir werden zu der Annahme gedrängt, dass auch für die Chlorose in der Regel der Boden erst durch innere Veranlagung geebnet sein muss, ehe äussere Anstösse die Krankheit zur Auslösung bringen können.

Dementsprechend stellt sich die Chlorose häufig als eine Familienkrankheit dar. Dass die Mütter früher gleichfalls chlorotisch waren, hört man von sehr vielen Patientinnen; sicheres ist aber selten darüber in Erfahrung zu bringen. Um so zuverlässiger ist dagegen die Beobachtung, dass in einer und derselben Generation alle weiblichen Mitglieder, wenn sie das Alter der Geschlechtsreife erreichen, in mehr oder weniger starkem Maasse an Bleichsucht erkranken. Jeder erfahrene Hausarzt hat zahlreiche Beispiele zur Hand. Bei der Durchsicht von alten Krankenhausjournalen konnte ich hierüber kein genügendes Material sammeln, weil die Anamnesen nach dieser Richtung fast immer unvollständig waren. Ich habe aber im Laufe der letzten zwei Jahre bei 20 Chlorotischen, die Schwestern über 15 Jahre alt hatten, nähere Erhebungen angestellt:

4 mal war keine der Schwestern chlorotisch;

7 mal war ein Theil der Schwestern chlorotisch, ein anderer Theil (noch?) nicht chlorotisch;

9 mal waren alle Schwestern chlorotisch gewesen.

Diese kleine Tabelle bezieht sich nur auf Patientinnen aus wohlhabenden Familien, von denen zumeist alles aufgeboten war, um die Mädchen gesund zu erhalten.

Mehrfach wird angegeben, dass Chlorose besonders gern sich einstelle, wenn bei den Eltern Syphilis, Tuberculose, Gicht, Diabetes, schwere Nervenkrankheiten vorlagen. Beweisende Statistik finde ich darüber nicht.

Ich fand in 217 Krankenjournalen bestimmte Angaben über die Gesundheits- und Krankheitsgeschichte der Familie: 44 Chlorotische = 20·3% hatten tuberculöse Eltern oder Geschwister. Der Procentsatz ist eher klein als gross zu nennen.

17 mal hatten die Patientinnen selbst sichere tuberculöse Antecedentien (Drüsen oder Gelenktuberculose). Fälle, in denen die Tuberculose noch nicht völlig erloschen schien, sind in dieser Statistik nicht verwertet.

Welcher Art die Beanlagung zur Chlorose sei, scheint klar. Es kann sich nur um eine Schwäche im System der blutbildenden Organe handeln. Dass sich dementsprechend makroskopische oder mikroskopische Veränderungen im Knochenmark feststellen lassen, ist von vornherein sehr unwahrscheinlich; wir dürfen bei den functionellen Schwächezuständen, auf die es hier ankommen würde, jedenfalls nicht darauf rechnen. Man kann mit Virchow[1]) und mit Immermann den Zustand „plastische Adynamie im Bereiche der Blutbildung" nennen. Virchow ging bekanntlich weiter und glaubte, für diese Schwäche der blutbildenden Organe die grob anatomische Ursache in einer angeborenen Hypoplasie des Gefässystems gefunden zu haben. Damit ist Virchow, einseitig den anatomischen Standpunkt wahrend und die klinischen Erfahrungen vernachlässigend, viel zu weit gegangen. Denn niemals wird man zugeben können, dass die Chlorose auf einer dauernden und unheilbaren Anomalie beruhe, wie es die Hypoplasie der Arterien doch ist (weiteres gegen die Lehre Virchow's cf. in späteren Abschnitten); ebenso werden diejenigen immer aufs neue Schiffbruch leiden, die die Chlorose auf mangelhafte Entwicklung, d. h. grob-anatomische Hypoplasie und Aplasie der Genitalien zurückführen wollen; man wird ihnen für jeden Fall, der möglicherweise in diesem Sinne zu deuten wäre, zehn und zwanzig andere entgegenhalten können, wo von mangelhafter grob-anatomischer Entwicklung der wesentlichen Theile des Geschlechtsapparates nicht die Rede ist.

Viel besser entspricht es den Thatsachen, diese drei Dinge: Hypoplasie des Gefässystems, verkümmerte Entwicklung der Genitalien, plastische Adynamie der hämatopoetischen Organe, als coordinierte Entwicklungsstörungen zu betrachten, die teils isoliert, teils in Zweiheit oder Dreiheit gesellt, teils verbunden mit diesen oder jenen anderen „Degenerationszeichen" gefunden werden. Für die Stellung der Chlorose zu Hemmungsbildungen an den Genitalien ist dieses Coordinationsverhältnis bereits von H. Stieda[9]) mit aller Schärfe auf Grund eines breiten Materials dargethan worden. In den Beziehungen zwischen angeborener Enge des Aortensystems und Chlorose ist die Unabhängigkeit des einen vom anderen noch viel deutlicher. Häufigst mag vorkommen, dass Individuen mit angeborener Hypoplasie des Gefässystems nebenher auch die zweite,

offenbar viel häufigere, aber auch viel leichtere Entwicklungsstörung darbieten, die zur Chlorose führt; der pathologische Anatom, der die Patienten an den Folgen der Hypoplasie des Gefässystems zu Grunde gehen sieht, wird daher leicht den Eindruck bekommen, als seien die beiden Dinge untrennbar von einander. Dabei wird aber vergessen, dass in der ungeheuren Mehrzahl der klinischen Fälle die Chlorose unabhängig von Anomalien des Gefässystems entstehe und wieder vergehe; es können wohl neben ihr kleine unbedeutende Hemmungsbildungen (Degenerationszeichen) am Gefässapparat vorliegen, aber sicher keine Anomalien, die für die Gesamtcirculation und die Gewebsernährung von Wichtigkeit sind.

Von den drei hier in Frage stehenden Gruppen angeborener Anomalien ist offenbar die „plastische Adynamie der hämatopoetischen Organe" die leichteste, denn sie ist in weitaus den meisten Fällen vollkommen überwindbar. Die Mehrzahl erkrankt an ihren Folgen nur vorübergehend in derjenigen Zeit des Lebens, in welcher der letzte Ausbau des reifenden Körpers in beschleunigtem Tempo vollzogen wird, das Leben zum ersten Male bedeutende Kräfteentwicklung nach aussen hin fordert, die Lebens- und Ernährungsverhältnisse häufig nicht mehr so günstig und der neuen Lage entsprechend sind wie in der Kindheit, und wo vor allem im weiblichen Organismus zum ersten Male Vorgänge sich abspielen, die in zweifelloser Beziehung zur Blutneubildung stehen.

Dieses letztere ist ein ausserordentlich wichtiger Punkt. Keine Theorie der Chlorose, die die Beziehungen zwischen Bleichsucht und sexueller Reifung ausser Acht lässt, kann Aussicht auf ernsthafte Berücksichtigung fordern. Die brutale Macht der Thatsachen weist immer wieder auf diesen einen Punkt hin.

Wie soll man sich diesen Zusammenhang nun vorstellen? Die oberflächliche Betrachtungsweise rechnet nur mit den menstruellen Blutverlusten. Es hat nicht an Stimmen gefehlt, die die Blutverluste als unmittelbare Ursache der chlorotischen Blutarmut bezeichneten. Die Lehre geht bis auf Trousseau[10]) zurück (seine „menorrhagische Form" der Chlorose) und hat auch neuerdings wieder in Dunin[11]) einen Vertreter gefunden. Die Sache wird schon dadurch zweifelhaft, dass die meisten Chlorotischen ausserordentlich schwache Katamenien haben; Monate hindurch cessieren sie, und doch kommt es nicht zu schneller Heilung, während wir nach anderen Blutverlusten von dem Umfang der Katamenien eine rapide, in wenigen Tagen sich vollziehende Blutregeneration feststellen können. Die Verbindungsfäden zwischen den Vorgängen im Sexualapparat und im Knochenmark müssen wohl tiefer liegen. Man hat das Nervensystem verdächtigt und die Chlorose als Reflexneurose gedeutet. Wir stehen heute mit den sogenannten Reflexneurosen — insofern dieselben Einfluss auf den Stoffwechsel gewinnen sollen — nicht mehr auf so gutem Fusse, dass

wir ihre Hilfe zur Deutung eines so scharf umschriebenen Krankheitsbildes, wie es die Chlorose ist, ohne sichere Beweise annehmen dürfen. Vielleicht — und dieses halte ich persönlich für das wahrscheinliche — führen uns die neuen Studien über die chemischen Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Organen weiter. Darüber später.

Neben der angeborenen Schwäche des blutbildenden Apparates, die meist überwunden wird, in anderen Fällen das ganze Leben hindurch der Heilung trotzt, dürfte wohl auch eine erworbene Functionsschwäche jener Organe als Ursache für Chlorose in Frage kommen. Für diese muss erst recht ein maassgebender Einfluss der im Sexualapparat sich abspielenden Vorgänge ins Auge gefasst werden; denn zu anderer Zeit als in den Entwicklungsjahren kommt diese Form der Chlorose sicher nicht vor.

Wir suchen also — um das Gesagte nochmals zusammenzufassen — die Ursache der Chlorose in einer Functionsschwäche der blutbildenden Organe, welche teils angeboren, teils erworben vorkommt; auf Grund derselben kommt es anfallsweise, seltener dauernd, zu einer wahren Insufficienz dieser Organe, d. h. zur chlorotischen Anämie. Zur Auslösung sind Störungen in den Beziehungen notwendig, die zwischen Vorgängen in dem weiblichen Sexualapparat und der Blutbildung herrschen.

Insufficienz der Blutbildung, ohne jede Beziehung zum Genitalapparat sich entwickelnd, würden wir also vom theoretischen Standpunkt aus gar nicht zur Chlorose rechnen. Doch spielen äussere Schädlichkeiten beim Ausbruch der Chlorose eine vermittelnde Rolle, vielleicht dadurch, dass sie die schon vorhandene Functionsschwäche der blutbildenden Organe steigern oder in anderen Fällen sie erst hervorrufen. Diese determinierenden Ursachen zu kennen, ist praktisch von grösster Bedeutung.

B) Determinierende Ursachen.

Wir dürfen die Tragweite der sogenannten determinierenden Ursachen bei Chlorose nicht überschätzen. Dazu mahnt immer aufs neue die Erfahrung, dass in der Mehrzahl der Fälle keine nennenswerten äusseren Schädlichkeiten vorliegen. Andere Male ist ihre Mitwirkung unabweisbar.

1. Ungünstige Ernährungsverhältnisse. Wenn in der Jugend die Gesamtnahrungsaufnahme zu gering ist, oder wenn die Nahrung im allgemeinen zwar ausreicht, nach bestimmter Richtung aber, z. B. in Bezug auf die Eiweisszufuhr, nicht genügt, so bleibt der Körper allemal in seiner Entwicklung zurück; unter anderem leidet auch stets die Blutbildung. Auch in späteren Jahren ist Verschlechterung der Blutbeschaffenheit mit oder ohne gleichzeitige Abmagerung immer eine der frühesten Folgen schlechter Ernährung. Aehnliche Verhältnisse treffen bei jungen

Mädchen, die der Chlorose verfallen, oftmals zu und tragen mit zur Auslösung des chlorotischen Anfalles bei. In erster Linie hat man natürlich an die vielen jungen Mädchen zu denken, die nach vollendeter Schulbildung sofort als Arbeiterinnen oder Dienstboten beschäftigt werden; der arbeitende Körper verlangt erhebliche Steigerung der Zufuhr über das frühere Nahrungsquantum hinaus, aber das Verlangte ist nicht immer zur Hand; der Lohn der jungen Arbeiterinnen ist gewöhnlich viel zu gering, um die Beschaffung einer nahrhaften und vor allem — was in diesen Lebensjahren sehr wichtig ist — auch eiweissreichen Kost zu ermöglichen. Wo die Mittel vorhanden, wird oft noch dadurch gefehlt, dass die jungen Mädchen in gänzlicher Unbekanntschaft mit dem Nährwert der Speisen eine Kost bevorzugen, die zwar starkes Sättigungsgefühl bringt, aber nur dürftige Ausbeute an echten Nahrungsmitteln gewährt. Nur wenig besser sind die jungen Dienstmädchen gestellt. Familien, die ihre Dienstboten direct von der Schulbank weg mieten, sind selbst meist in knappen Verhältnissen, ernähren sich selbst schlecht und haben oft nicht das richtige Verständnis dafür, dass dem jugendlichen Körper, den sie für sich arbeiten lassen, mangelhafte Ernährung noch schädlicher ist als wenig Lohn und schlimme Worte. Der Abstand zwischen den alten und den neuen Verhältnissen ist um so stärker, wenn die jungen Mädchen vom Lande in den Stadtdienst kommen. Die Folge aller dieser Zustände sind Hemmung in der Weiterentwicklung des Körpers, Blutarmut, Abmagerung oder doch wenigstens Ausbleiben der in diesen Jahren zu erwartenden Körperfülle. Dazu gesellt sich dann oftmals echte Chlorose. Dass sie neben den übrigen Ernährungsstörungen als etwas besonderes einhergeht, kann man in Krankenhäusern oftmals feststellen. Denn alltäglich ist die Erfahrung, dass junge Mädchen, die aus schlechten Ernährungsverhältnissen kommen, in kurzer Zeit erheblich an Körpergewicht zunehmen — 10 bis 15 Pfund in einem Monat ist keine Seltenheit —; die Chlorose bessert sich aber dennoch nicht; ihre Heilung verzögert sich weit über die Gewinnung eines guten allgemeinen Ernährungszustandes hinaus. Man muss aber nicht denken, dass nur bei schlechten socialen Umständen mangelhafte Ernährung der jungen Mädchen vorkomme. Sie findet sich vielmehr infolge schlechter Beaufsichtigung der Nahrungsaufnahme, infolge unzweckmässiger Auswahl der Speisen und Anordnung der Mahlzeiten, und infolge unartiger oder hysterischer Launen auch in wohlhabenden bürgerlichen Kreisen. Doch macht es mir den Eindruck, als ob dergleichen jetzt seltener als früher geworden sei, und dass auf vernünftige und ausreichende Ernährung der jungen Mädchen in diesen Schichten der Bevölkerung viel Gewicht gelegt werde. Wo hier trotzdem mangelhafte Ernährung vorkommt, spielen meist Verdauungsbeschwerden mit: Magengeschwür, nervöse Dyspepsie, Obstipation und nicht zum wenigsten auch

die Beschwerden, die sich an das Tragen unzweckmässiger enger Corsets anschliessen. Ungemein häufig begegnet man aber in den wohlhabenden Volksclassen chlorotischen jungen Mädchen, die sich in einem vortrefflichen allgemeinen Ernährungszustand befinden und die Ansicht, als ob ungenügende Kost, Mangel an Verdauungskraft und schlechte Nahrungsresorption der Chlorose vorausgehen müssten, Lügen strafen.

2. Wohnungsverhältnisse. Neben der Kostfrage kommen in erster Linie die Wohnungs- und Aufenthaltsräume in Betracht. Diese sind mit seltenen Ausnahmen für die jungen Mädchen der besitzlosen Classen die denkbar ungünstigsten und erheben sich auch bei den Angehörigen des Handwerker- und Kleinbürgerstandes nicht viel über jenes Niveau. Mangel an frischer Luft bei Tag und bei Nacht, in den Schlaf- und in den Arbeitsräumen, ist hier wie dort an der Tagesordnung. Nicht selten begegnet man den gleichen Misständen auch in den Häusern der Reichen; auf alle Bequemlichkeiten und jeden Comfort ist Rücksicht genommen, aber für Luft und Licht ist nicht gesorgt; es ist fast unglaublich, welch' dumpfe, licht- und luftarme Schlafzimmer der Arzt oft in Wohnungen betritt, die in den Prunkzimmern nichts an Ueppigkeit zu wünschen übrig lassen. Uebrigens muss anerkannt werden, dass diese Verhältnisse sich in Deutschland in den letzten Jahren wesentlich gebessert haben. Mangel an Licht und frischer Luft sind zweifellos mächtige Hebel zur Ausbildung anämischer Zustände; sie erhöhen damit die Disposition zur Chlorose und können ihren Ausbruch beschleunigen. Sie sind aber nur eine der vielen Schädlichkeiten, und die Rolle, die sie spielen, ist in den einzelnen Fällen sehr verschieden. Denn oft genug kommt die Krankheit trotz der günstigsten Wohnungsverhältnisse vor, und umgekehrt bringen Mangel an Licht und frischer Luft doch nur in einer kleinen Minderzahl von Fällen echte Chlorose.

3. Unzweckmässige Körperbewegung. Der Einfluss der körperlichen Bewegung auf die Blutbildung ist im einzelnen nicht genügend festgestellt. Nach den allgemeinen Erfahrungen bringt sowohl ein zu Wenig als ein zu Viel dem Körper schwere Nachteile und wirkt insbesondere auf die Blutbeschaffenheit ungünstig ein. Bei der Chlorose scheint mir die Ueberanstrengung öfter von Belang als der Mangel an Bewegung. Sicher ist dieses der Fall bei zahlreichen Dienstmädchen und bei den meisten Arbeiterinnen; bei letzteren fällt freilich ins Gewicht, dass die körperliche Anstrengung meist in sehr einseitiger und damit sicher auch ungesunder Weise sich vollzieht, und dass die übrigen Lebensverhältnisse gleichfalls ungünstig sind. Im ganzen kommt es aber doch auf eine Ueberanstrengung des noch nicht ausgereiften Körpers hinaus, und davon hat man eine nachteilige Rückwirkung auf den Gesamtorganismus und nicht zum wenigsten auch auf die blutbildenden Organe zu gewärtigen. Bei anderen Individuen

aus dieser Classe der Bevölkerung (z. B. bei den vielen Näherinnen etc.) und ebenso in den oberen Schichten der Bevölkerung hält sich die Körperbewegung weit unter einer der Gesundheit zuträglichen Grenze. So schlimm wie früher ist es übrigens in den oberen Gesellschaftsschichten nicht mehr; dafür sorgt die Freude am Sport, die in schnellem Schritte um sich greift. Das hat auch seine Gefahren, weil Ueberanstrengungen nicht selten sind. Reiten, Tennisspiel und namentlich das Zweirad haben schon manche Chlorose heraufbeschworen oder verschlimmert, wo man sie durch diese Uebungen zu beseitigen hoffte.

4. Kleidung. Der einengenden Kleidung der Frauen ist schon seit sehr langer Zeit ein ungünstiger Einfluss auf das gesamte Wohlbefinden beigemessen worden, und auch mit der Chlorose hat man sie schon vor Alters in Zusammenhang gebracht. Neuerdings wird abermals viel Gewicht darauf gelegt, und manche, O. Rosenbach[1]) und Meinert[12]) an der Spitze, gehen soweit, das Corset für die Aetiologie der Chlorose in die vorderste Reihe zu stellen; ersterer, indem er auf die Hemmung der Atembewegungen hinweist, letzterer, indem er die Verdrängung der oberen Bauchorgane und die Zerrung der Nervenplexus hervorhebt. Ohne dem Corset das Wort reden zu wollen und ohne zu leugnen, dass durch unzweckmässige enge Mieder wesentliche Störungen in den Functionen des Atmungsapparates, des Magens und des Darms hervorgerufen werden, und ohne zu bezweifeln, dass dadurch der Chlorose Vorschub geleistet werden kann, halte ich den Standpunkt Rosenbach's und Meinert's doch für allzu einseitig. Hierauf ist später zurückzukommen.

5. Sexuelle Vorgänge. Von den intimsten Beziehungen, welche nach unserer Annahme zwischen Sexualapparat und Blutregeneration herrschen, soll hier nicht geredet werden; ich verweise auf den Abschnitt „Theorie der Chlorose". Ebenso kann hier von den Beziehungen der Menstruation zur Chlorose abgesehen werden. Dass die Menstruation an sich nicht für die Chlorose verantwortlich gemacht werden kann, wurde schon betont. Allem Anschein nach sind Menstruationsstörungen viel eher die Folge oder die selbstständigen Begleiter als die Ursache der Krankheit. Wir werden die Anomalien der Periode zweckmässiger unter der Symptomatologie erörtern.

Man hat auch noch andere Dinge, die in den Bereich des Sexuellen fallen oder nahe daran streifen, als Ursache der Chlorose verdächtigt. Dahin gehören vor allem das Erwachen des Geschlechtstriebs ohne Befriedigung desselben, ferner unnatürliche sexuelle Erregung durch Reiben der Genitalien. Die ältere Literatur über Chlorose ist reich an solchen Hinweisen. Neuerdings wird mit vollem Rechte darauf viel weniger Gewicht gelegt. Namentlich ist die Auffassung, als ob quälender Geschlechtstrieb die Chlorose einleite oder begleite, durchaus abzulehnen.

Frauen, die als junge Mädchen chlorotisch waren, stellen in glaubwürdiger Weise die Mitwirkung jenes Factors in Abrede. Frauen, die in Wiederholung früherer Attaquen während der Ehe chlorotisch werden, klagen eher über das Erlöschen des Geschlechtstriebs während des chlorotischen Anfalls als über das Gegenteil. — Auch Liebessehnsucht, die sich auf psychischem Gebiete abspielt, soll bei der Aetiologie der Chlorose eine Rolle übernehmen. Die allgemeine Erfahrung spricht entschieden in diesem Sinne; doch sind die Wege, auf denen diese Verhältnisse einen Einfluss auf den Zustand des Blutes gewinnen können, so verschlungen, dass sie sich der Erkenntnis und der wissenschaftlichen Erörterung noch entziehen.

III. Theorien der Chlorose.

Ich gebe hier nur eine knappe Zusammenstellung der wichtigsten Theorien über die Pathogenese der Chlorose. Auf eine Discussion über ihre Berechtigung gehe ich gar nicht oder nur mit kurzen Worten ein. Manches Für und Wider betreffs der einzelnen Hypothesen findet sich später bei der Symptomatologie.

Virchow.[1]) Die Chlorose hat zur anatomischen Grundlage eine mangelhafte Entwicklung des Gefässystems angeborenen Ursprungs.

Virchow lässt dahingestellt, ob diese Verhältnisse als constante angesehen werden dürfen. In seiner Abhandlung ist nichts darüber gesagt, ob er die Hypoplasie, die er bei chlorotischen Leichen fand, als Ursache mangelhafter Blutbildung ansieht, oder ob er beide Dinge: Hypoplasie des Gefässystems und Hypoplasie des Blutes, als coordiniert auffasst. Einzelne Aeusserungen deuten darauf hin, dass er dem ersteren Standpunkt zuneigte.

Immermann.[1]) Die Chlorose beruht stets auf mangelhafter Blutneubildung („plastische Adynamie und functionelle Anergie der cytogenen Apparate"). Die Schwäche der blutbildenden Organe kommt teils angeboren vor, und zwar dann häufig gesellt mit Aplasie des Gefässystems, die Immermann als einen höheren Grad der „chlorotischen Bildungsanomalie" bezeichnet; teils tritt sie erworben und vorübergehend auf. Zum Ausbruch in der Pubertätsperiode gelangt die Krankheit, weil um diese Zeit besondere Ansprüche an die Blutneubildung gestellt werden.

Beneke.[13]) Die bald rascher, bald langsamer, bald maassvoller, bald üppiger erfolgende Entwicklung der weiblichen Sexualorgane ruft zunächst — als Zwischenglied — auf reflectorischem Wege (Reflexneurose) gewisse Störungen der verdauenden, die Nahrung aufsaugenden und das Aufgesogene verarbeitenden Organe hervor. Diese Störungen bedingen gleichzeitig teils ungenügende Aufsaugung, teils ungenügende Verarbeitung, teils allzu reichliche Wiederabgabe von Eisen. So kommt es dann trotz einer dem gewöhnlichen Bedürfnisse genügenden Zufuhr allmählig zu Eisenverarmung und in Verbindung mit gesteigertem Untergang rother Blutkörperchen zur Hämoglobinverarmung des Blutes, kurz zu Chlorose.

Zander.[14]) Chlorose entsteht, wenn die Resorption des Eisens Not leidet. An der mangelhaften Resorption sind Verdauungsstörungen, insbesondere Salzsäuremangel, Schuld.

Bunge.[1]) Der mütterliche Organismus giebt dem kindlichen während der Schwangerschaft bedeutende Mengen von Eisen mit auf den Weg. Es ist nicht wahrscheinlich, dass die ganze Eisenmenge während der Schwangerschaft von der Mutter resorbiert und assimiliert werde. Bunge nimmt an, dass die Aufspeicherung von Eisen im weiblichen Organismus schon vorher geschehe. Der weibliche Körper bereite sich also schon langer Hand auf die spätere Conception und Schwangerschaft vor. Diese vorsorgliche Eisenaufspeicherung in den Organen (Leber, Milz) verlegt Bunge in die Zeit der Pubertät; sie führe beim Hinzutritt anderer Schädlichkeiten zur Verarmung des Blutes an Hämoglobin, beziehungsweise zur Chlorose. — In Ergänzung dieser Theorie darf erwähnt werden, dass nach Ll. Jones[15]) alle, auch die gesundesten Mädchen, um die Zeit der Pubertät ein hämoglobinärmeres Blut haben. Andererseits ist die Angabe Lapique's[16]) beachtenswert, dass (im Gegensatz zu den Thieranalysen von Bunge und Winternitz[17]) beim ausgetragenen menschlichen Foetus Milz und Leber eisenärmer seien als beim ausgewachsenen Menschen.

Bouchard und Couturier.[18]) Die Chlorose ist zwar nicht stets, aber häufig bedingt durch vorausgehende Magenerweiterung, die einerseits Störungen der Ernährung, andererseits abnorme Zersetzungen, Giftproduction und Giftresorption, veranlasst.

Clark,[19]) Duclos,[20]) z. Th. auch Nothnagel.[21]) Die letzte Ursache der Chlorose ist Stuhlverstopfung; hierdurch kommt es zu abnormer intestinaler Eiweissfäulnis, zu Resorption von Giften, die teils auf die Blutbildung hemmend, teils auf die Blutzerstörung fördernd einwirken.

Forchheimer.[22]) Das Hämoglobin wird in der Darmschleimhaut gebildet; Chlorose muss zu Stande kommen, wenn dieser Process gestört ist. Dass er bei Chlorose gestört sei, vermutet Forchheimer, weil er bei Chlorose im Harn einen giftigen Eiweisskörper fand, der den Albumosen anzugehören schien. Dieser Eiweisskörper soll aus der Darmwand stammen, und zwar von Eiweissubstanzen, die zur Bildung des Hämoglobins nötig sind. Aus irgend einem Grunde komme es nicht zu der Synthese dieses Eiweisskörpers und des Hämatins. Die Folge sei Chlorose.

Meinert.[1]) Die anatomische Vorbedingung der Chlorose sei die durch Corset erzeugte Gastroptose. Aus ihr ergiebt sich zunächst eine gesteigerte Erregbarkeit der gezerrten Geflechte des Bauchsympathicus. Kommen gewisse Gelegenheitsursachen hinzu, so löse das durch die Gastroptose und ihre Folgen vorbereitete Nervensystem die Anämie aus.

Dass nervöse Einflüsse Anämie bedingen, wird als selbstverständlich vorausgesetzt. Alles in allem sagt Meinert: die Chlorose ist eine Neurose; der Boden für letztere ist hier die Gastroptose. Ebenso, womöglich noch schärfer, spricht sich Boudu[23]) aus. — Auch Ll. Jones[15]) und Reinert[24]) kommen, freilich mit anderem Gedankengang, zu dem Schlusse: Chlorose ist eine Neurose, beziehungsweise die Anämie der Chlorotischen wird durch nervöse Einflüsse hervorgerufen.

Murri.[25]) Im Mittelpunkt der zu Chlorose führenden Bedingungen stehen Anomalien der Blutverteilung und der Blutströmung. Sie werden durch krankhafte Erregungen der Vasomotoren veranlasst, die ihre abnormen Impulse auf reflectorischem Wege vom Genitalapparat aus erhalten. Die krankhafte Function der Vasomotoren bewirkt, dass das Blut, insbesondere an der Körperperipherie, mit veränderter Geschwindigkeit und daher auch mit einer von der Norm abweichenden chemischen Zusammensetzung in die Venen übertritt. Diese leichten Abweichungen von der normalen Blutgeschwindigkeit sollen weiterhin gesteigerten Zerfall rother Elemente anregen, da ja bekannt ist, wie empfindlich diese Körperchen auf abnorme Zusammensetzung der umspülenden Flüssigkeit reagiren. Im Winter sollen diese schädlichen Einflüsse sich besonders geltend machen, daher die erhebliche Steigerung der Chlorosefälle im Winter. Letzteres können wir für Deutschland gewiss nicht bestätigen.

von Hösslin.[26]) Die Chlorose entsteht durch häufige kleine Blutverluste, die auf der Schleimhaut des Verdauungsapparates stattfinden, in der Regel aber der Beobachtung entgehen. Gleichfalls auf Blutverluste, jedoch mehr auf die menstruellen Blutverluste, legen R. Stockman[27]) und Dunin[11]) Gewicht.

Clement[28]) rechnet die Chlorose zu den Infectionskrankheiten, indem er sich auf die öfters vorkommende Milzschwellung bezieht.

Charrin[29]) betrachtet die Chlorose als eine Autointoxication, die von abnormen Vorgängen in den Ovarien ihren Ursprung nehmen soll (menstruelle Autointoxication).

von Noorden. Unter Anlehnung an Immermann[1]) halte ich die Chlorose für begründet in einer functionellen Schwäche der blutbildenden Organe, die sowohl angeboren, wie erworben vorkommt. Doch bin ich nicht der Meinung, dass jede auf Insufficienz und mangelhafter Function dieser Teile beruhende Anämie als Chlorose ausgegeben werden darf, sondern möchte den Namen Chlorose für Störungen der Blutbildung reserviren, die von den weiblichen Sexualorganen her, und zwar vor allem in der Entwicklungsperiode ausgelöst werden. Welcher Art könnte der Zusammenhang sein? Dass bei dem heutigen Stande der Kenntnisse eine zuverlässige Antwort nicht zu geben ist, liegt auf der Hand. Unter dem Vorbehalt, nur eine Hypothese auszusprechen, möchte ich folgendes als wahr-

scheinlich bezeichnen. Im weiblichen Organismus, der alle vier Wochen erhebliche Mengen Blut durch die Sexualorgane abgiebt, sind normaler Weise Vorkehrungen getroffen, den Blutverlust schnell und vollständig wieder zu ersetzen. Die Anregungen zur Blutneubildung gehen von den Geschlechtsorganen (Ovarien?) selbst aus, und zwar nicht auf reflectorischem Wege, sondern durch Erzeugung chemischer Stoffe, die in das Blut und an die Stätten der Blutbildung gelangen und die Eigenschaft haben, die blutbildenden Organe anzuregen. Die blutbildenden Organe sind zwar nicht ausschliesslich auf diese von den Genitalien herkommenden Erregungen angewiesen, aber ihr Ausfall gefährdet doch immer den normalen Fortgang der Blutneubildung, insbesondere bei jugendlichen Individuen. Beim Wegfall oder bei Abschwächung der Erregungen kommt es zur Chlorose, d. h. zu einer Insufficienz der Blutneubildung, die durch specifische Vorgänge im Genitalapparate veranlasst wird. Wenn von Haus aus die blutbildenden Organe mangelhaft veranlagt oder durch andere ungünstige Einflüsse geschwächt sind, so wird die Krankheit natürlich um so leichter entstehen.

Ueber die Natur der chemischen Wechselbeziehungen zwischen Sexualapparat und blutbildenden Organen lässt sich einstweilen gar nichts aussagen; wir müssen nur als sicher annehmen, dass sie mit dem eigentlich menstruellen Process nicht unlösbar verbunden sind, denn die Menstruation zeigt bei den Chlorotischen kein charakteristisches Verhalten.

Noch vor wenig Jahren hätte man eine Theorie wie die hier vorgetragene gar nicht aufstellen können; jetzt, wo wir über die Bedeutung der sogenannten „internen Secretionen“ einiges wissen und die grosse Rolle, die sie im Organismus spielen, ahnen, darf die Berechtigung einer Hypothese nicht abgelehnt werden, die die Chlorose auf den Ausfall oder die Abschwächung einer „internen Secretion“ zurückführt.

IV. Allgemeines Krankheitsbild.

Es ist erwähnt, dass in seltenen Fällen bei Kindern, älteren Frauen oder männlichen Individuen sich Krankheitszustände entwickeln, die in den äusseren Erscheinungen und im Verlauf grosse Aehnlichkeit mit der Chlorose darbieten; der Schilderung des Krankheitsbildes darf aber nur die Chlorose der jungen Mädchen und Frauen zu Grunde gelegt werden, wie sie in der Entwicklungsperiode und im ersten Jahrzehnt nach erlangter Reife dieselben so häufig befällt.

Die ersten Klagen beziehen sich auf schnelle Ermüdung bei körperlichen Anstrengungen, ungewohnten Luftmangel beim Treppensteigen, Neigung zu Herzklopfen. Die Erscheinungen treten in der Regel allmälig auf und werden zunächst kaum beachtet; erst ein genaues Krankenexamen belehrt, dass sie mit ihren Anfängen schon weit zurückliegen. Die leichten Beschwerden pflegen in den Vormittagsstunden am meisten sich bemerkbar zu machen, während an den Nachmittags- und Abendstunden die Mädchen an Frische und Leistungsfähigkeit nichts zu wünschen übrig lassen. Nachdem die Vorboten in wechselnder Stärke einige Zeit, bald Tage, bald Wochen, bestanden, fällt zunehmende Blässe der Haut und Schleimhäute auf. Man bemerkt sie am frühesten an den Lippen und an den Augenlidern, während die Farbe der Wangen und der übrigen Haut erst später verblasst. Doch kommen hierin grosse individuelle Verschiedenheiten vor. Die meisten Chlorotischen bieten schon eine ziemlich weit vorgeschrittene Verschlechterung der Blutbeschaffenheit dar, ehe die Blässe der Haut den Patienten und der Umgebung bemerkbar wird; es kommt sogar vor, dass junge Mädchen in den ersten Stadien der Krankheit wegen ihrer frischen Gesichtsfarbe bewundert werden. Die Ursache ist, dass die Gefässnerven sehr erregbar sind und dass bei Einwirkung von frischer Luft oder unter dem Einfluss psychischer Erregung eine starke Erweiterung der Gesichtscapillaren sich vollzieht. Die Erscheinung ist aber trügerisch, indem nach Wegfall der Reize um so stärkere Blässe und fahle Gesichtsfarbe Platz greifen. In dieser frühen Periode der Krankheit ist es darum

besonders wichtig, der Färbung der Schleimhäute mehr Aufmerksamkeit zu schenken als dem Colorit der Haut; denn erstere wird durch psychische Erregungen viel weniger beeinflusst und ist dem Wechsel in viel geringerem Maasse unterworfen. — Bei anderen Patientinnen gehen Abblassung der Schleimhäute und der Gesichtsfarbe von vornherein mehr Hand in Hand. Es hängt aber, wie man sich leicht überzeugen kann, durchaus nicht allein von dem Grade der Blutveränderung ab, in welchem Maasse die Chlorotischen ihre natürlichen frischen Gesichtsfarben verlieren. Wenn auch ein gewisser Parallelismus nicht zu leugnen ist, so spielen doch noch andere Momente mitbestimmend hinein, vor allem die ursprüngliche Pigmentirung der Haut. Sowohl Pigmentarmut der Haut (bei Blondinen), wie auch Pigmentreichtum (bei schwarzem Haar und zigeunerhaftem Colorit der Haut) begünstigen das frühe Auftreten blassen Aussehens, trotz verhältnismässig geringer Blutdegeneration, während mittlere Grade von Pigmentreichtum die Haut lange vor auffallender Blässe bewahren.

Schon zu der Zeit, wo die bis jetzt besprochenen Allgemeinerscheinungen (Müdigkeit, leichte Athem- und Herzbeschwerden, zeitweise oder dauernd blasses Aussehen) erst unbedeutende Grade erreicht haben, pflegen sich bei den meisten Chlorotischen S t ö r u n g e n d e r M e n s t r u a t i o n zu melden, und zwar um so sicherer, je jünger die Individuen sind und je seltener sie bis zu der Erkrankung menstruirt waren. Ich werde später Gelegenheit haben, auf die Menstruationsstörungen, die bei Bleichsüchtigen vorkommen, näher einzugehen. Hier nur die Bemerkung, dass sie der Art nach sehr verschieden sein können; ein Gesetz lässt sich durchaus nicht erkennen. Eine kleine Minderzahl bietet gar keine Störungen der Menstruation im ganzen Verlauf der Krankheit, bei mehr als der Hälfte kommt es zu Verspätung oder zu völligem Ausbleiben der Periode, oder die Dauer der Menstruation schmilzt auf zwei Tage, einen Tag oder gar nur wenige Stunden zusammen, oder es wird nur eine helle, kaum blutig tingirte Flüssigkeit abgesondert — im allgemeinen also ein Darniederliegen des menstruellen Processes. Weniger oft kommt es zu allzu starken und allzu häufigen Blutverlusten. Schmerzen vor der Periode und am ersten Tage derselben sind nicht ungewöhnlich. In Anbetracht der peinlichen Genauigkeit, womit über den regelmässigen Eintritt der Periode und über ihren normalen Ablauf gewacht wird, geben etwaige Menstruationsstörungen sehr häufig den Patientinnen oder ihren Angehörigen den ersten Anstoss, aus diesen wohlbekannten Symptomen die Krankheit zu vermuten und auch den übrigen, bis dahin vernachlässigten Erscheinungen Beachtung zu schenken.

Wenn die Krankheit nicht, wie es häufig der Fall, in den Anfangsstadien verharrt, um sich sodann teils spontan, teils auf Heranziehung

geeigneter Therapie hin wieder zurückzubilden, gesellen sich bald neue Beschwerden hinzu und die früheren steigern sich. Die musculäre Leistungsfähigkeit sinkt; nach kurzen Gängen, insbesondere beim Steigen, kommt es zu lebhaftem Ermüdungsgefühl in den Beinen; körperliche Anstrengungen, Spaziergänge, häusliche Arbeit etc. werden daher nur mit Unlust begonnen. Nach ihrer Verrichtung sind die Abspannung und das Bedürfnis nach Ruhe gross. War der Einsatz an Muskelarbeit bedeutend, so bleiben Lufthunger, Beklemmungsgefühl auf der Brust und Herzklopfen nicht aus. So ist es in den meisten Fällen; ja man kann sagen, dass keine Patientin mit ausgeprägter Chlorose gänzlich von diesen Beschwerden frei bleibt. Hat man aber Gelegenheit, das Thun und Lassen vieler Chlorotischer recht genau zu beobachten, so kann Einem nicht entgehen, dass sowohl in Bezug auf das Maass der musculären Leistungsfähigkeit, als auch in Bezug auf die Grösse der subjectiven Beschwerden (Ermüdung, Unlust, Schlaffheit) grosse Unterschiede vorkommen; nicht nur bei den verschiedenen Patientinnen, sondern auch bei ein und derselben Person zu verschiedenen, aber nahe zusammenliegenden Zeiten. Ich meine hier Verschiedenheiten, die vollkommen unabhängig sind von der Schwere der Blutveränderungen und von der Gesammtentwicklung des Körpers. Man sieht häufig Mädchen und junge Frauen trotz bedeutender Hämoglobinarmut des Blutes und trotz eines im ganzen schwächlichen Körperbaues verhältnismässig wenig unter der Krankheit leiden, ihre Energie bewahren und ein Maass von Arbeit verrichten, auf das ein gesundes Mädchen stolz sein dürfte. Andere, manchmal von robustem Körperbau, leiden früh und schwer, sind zu keiner ordentlichen Thätigkeit zu bewegen und machen den Eindruck hochgradiger Schlaffheit und Energielosigkeit. Sehr häufig tritt dabei, wie schon bemerkt, die Abspannung des Körpers und des Geistes in den Morgenstunden am deutlichsten zu Tage, um in den Nachmittag- und Abendstunden mehr oder weniger zu verschwinden. Das kann soweit gehen, dass Mädchen, die am Morgen kaum zu leichten häuslichen Verrichtungen sich kräftig genug fühlten, am Abend Stunden lang ohne Beschwerden tanzen und wegen sprühender Lebendigkeit bewundert werden.

Zwischen den Fällen mit erhaltener und jenen mit schwer darniederliegender Leistungsfähigkeit giebt es natürlich die mannigfachsten Uebergänge. In den schwersten Fällen freilich verhalten sich alle chlorotischen Mädchen und Frauen in Bezug auf körperliche Leistungsunfähigkeit annähernd gleich.

Im grossen und ganzen mehr den schwereren Formen kommen einige Symptome zu, die sich in der Regel gemeinsam einfinden: Kopfschmerzen, Flimmern vor den Augen, Schwarzsehen, das Secunden, Minuten und manchmal Stunden andauern kann, Farbenerscheinungen

vor den Augen bei geschlossenen Lidern, Ohrensausen, vorübergehend undeutliches Hören, Schwindelgefühl, Gefühl der Leere im Kopfe mit der Empfindung herannahender Ohnmacht und wirklichen Ohnmachten. Diese Erscheinungen treten fast niemals in liegender Körperstellung auf und nur sehr selten während des Gehens — vorausgesetzt, dass letzteres nicht übertrieben wird. Bei weitem am häufigsten kommt es dazu bei längerem Stehen, das alle Chlorotischen sehr schlecht vertragen. Es ist z. B. gar nicht selten, dass Chlorotische nach längerem Herumstehen am Küchenherd, beim Stehen hinter dem Ladentisch, beim Herumstehen auf Strassen und Plätzen bei öffentlichen Festlichkeiten ohnmächtig zusammenbrechen. Auch Wagenfahrten unter starker Sonnenbestrahlung und längere Eisenbahnfahrten haben die gleiche Wirkung. Diese und ähnliche Vorkommnisse wirken natürlich sehr alarmirend und führen die Chlorotischen zum Arzte, nachdem oft lange Zeit die kleineren Beschwerden unbeachtet und unbehandelt geblieben waren.

Unter den Organen zeigen besonders häufig die Verdauungsapparate ein krankhaftes Verhalten. Bezüglich der Esslust tritt eine gewisse Launenhaftigkeit zu Tage. Viele Chlorotische werden geradezu appetitlos und magern wegen allzu geringer Nahrungszufuhr ab. Man begegnet dieser Erscheinung besonders bei Individuen, auf deren Nahrungsaufnahme geringe Aufmerksamkeit verwendet wird, z. B. bei Dienstboten, die in der freien Wahl der Nahrung beschränkt sind. Es handelt sich weniger um eigentliche Appetitlosigkeit als um Widerwillen gegen die gewohnte, gleichförmige, eintönige Beköstigung. Es werden auch allerlei lästige Empfindungen geklagt, die in der Verdauungsperiode auftreten und Furcht vor reichlicher Nahrungszufuhr erwecken. Dahin gehören ein unbestimmtes Wehgefühl und Druck in der Magengegend, Rippenschmerz, Auftreibung des Leibes nach dem Essen, Aufstossen und Sodbrennen. In anderen Fällen sind es mehr Klagen über leichte Kurzathmigkeit, Herzklopfen, Schwindel, die sich nach dem Essen steigern. Doch gehört alles dieses keineswegs zu den regelmässigen Begleitern der Bleichsucht. Es giebt Chlorotische genug, bei denen sie vollkommen fehlen und die ihren normalen Appetit, selbst in weit vorgerückten Stadien der Krankheit, bewahren. Dem entspricht die bekannte Erfahrung, dass Chlorotische in der Regel nicht abmagern. Oft ist sogar das Gegenteil der Fall. Worauf das beruht, wird später zu erörtern sein. Doch selbst dann, wenn die Nahrungszufuhr im ganzen eine genügende ist, werden Absonderlichkeiten der Appetenz selten vermisst. Sehr häufig bestehen sie in Abneigung gegen bestimmte Nahrungsmittel; am häufigsten richtet sich der Widerwille gegen Fleischnahrung, teils gegen Fleisch aller Art, teils gegen bestimmte Fleischsorten oder Zubereitungsweisen derselben. Oder es regen sich Gelüste, die man geradezu als Geschmacksperversitäten bezeichnen

muss, z. B. die Sucht nach starken Säuren; die Mädchen trinken Essig oder Citronensaft, während bei anderen die entgegengesetzte Neigung sich geltend macht, so dass sie Kreide, Kalk oder kohlensaures Natron bevorzugen. Noch häufiger ist die Erscheinung, dass die regelmässigen Mahlzeiten den Appetit nicht anzuregen vermögen, dagegen in der Zwischenzeit ein starkes Nahrungsbedürfnis, ja sogar ein wahrer Heisshunger sich meldet und gebieterisch Befriedigung fordert. Hierin ähnelt die Chlorose den Frühstadien der Schwangerschaft. — Ebensowenig wie den auf Befriedigung des Nahrungsbedürfnisses gerichteten Trieben kommt der Kothentleerung ein gleichförmiges und charakteristisches Verhalten bei Chlorose zu. Freilich wird oftmals über Stuhlträgheit geklagt, doch darf man nicht vergessen, dass dieses Uebel sich überhaupt sehr häufig bei jungen Mädchen und Frauen einstellt. Solange andere krankhafte Erscheinungen ausbleiben oder solange die Stuhlträgheit nicht allzu hochgradig ist, erfährt aber der Arzt nichts davon, und es fehlt dann der Maasstab, um die Häufigkeit der Stuhlträgheit bei Chlorotischen und bei anderen gesunden Mädchen mit einander zu vergleichen. Mit Rücksicht auf die Theorien, die einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Obstipation und Chlorose behaupten, habe ich diesen Fragen seit lange Aufmerksamkeit gewidmet und kann nicht zugeben, dass die Chlorotischen in erheblich höherem Maasse als ihre Altersgenossinnen zur Stuhlträgheit neigen. Wenn sie vorkommt, so handelt es sich, wie bei den meisten anderen jugendlichen Individuen, die über Verstopfung klagen, um Trägheit der tiefsten Darmabschnitte; erst nach längerer Zeit und nach grober Vernachlässigung nimmt auch der eigentliche Dickdarm an der Verlangsamung der Kothbewegung Teil.

Auf das geistige Vermögen und das psychische Verhalten wirkt die Chlorose nicht unmittelbar ein. Als Zeugnis hierfür dienen die zahlreichen Fälle, in denen trotz hochgradiger Blutanomalien Urteils- und Empfindungsvermögen durchaus intact geblieben sind, und wo das subjective Krankheitsgefühl in geradem und richtigem Verhältnis zu der Schwere der Erkrankung steht. Andererseits ist die Bleichsucht zweifellos in hervorragendem Maasse geeignet, schlummernde neuropathische und psychopathische Anlagen zu wecken. Da letztere, teils angeboren, teils anerzogen, eine gar häufige Mitgift der heranwachsenden und erwachsenen jungen Mädchen und Frauen sind, darf es nicht Wunder nehmen, dass man bei Chlorotischen so oft krankhaften Aeusserungen des Nervenlebens, ja sogar echten und schweren Neurosen und Psychosen, begegnet. In der Regel bleibt es bei sehr leichten und unbedeutenden Erscheinungen, die nur der vertrautesten Umgebung auffallen: Launenhaftigkeit, Beeinflussung der Stimmung durch geringfügige Anlässe, Eigensinn. Letzterer ist besonders häufig; die Energie, womit die eigenen Wünsche und Neigungen

verfolgt werden, steht dann oft genug im lebhaften Gegensatz zu der Energielosigkeit, die sich bei Erfüllung der kleinen Pflichten des täglichen Lebens und bei der Durchführung ärztlicher Verordnungen kundgiebt. Aus der Energielosigkeit, die zum Teil rein psychischen Ursprungs ist, zum anderen Teil als unmittelbare Folge der körperlichen Schwäche und Leistungsunfähigkeit aufgefasst werden muss, ergeben sich innere Unzufriedenheit und selbstquälerisches Grübeln. Je weniger die Chlorotische nach aussen hin leistet, umsomehr spielt das Gefühlsleben bei ihr eine Rolle, je nach Charakteranlagen und äusserer Anregung in verschiedene Bahnen einlenkend, z. B. in religiöse Schwärmereien, in unschuldige Liebesträumereien u. dgl. Man ist aber darin früher viel zu weit gegangen, wenn Gefühlsduselei, Schwärmerei, unbestimmtes Liebessehnen etc. als selbstverständliche und der Chlorose eng verbundene Attribute hingestellt wurden. In Wirklichkeit stehen sie nur in sehr lockerem Zusammenhang mit ihr. Die Erkrankung an Chlorose fällt eben zumeist in eine Zeit, wo viele junge Mädchen, unbeschäftigt oder halbbeschäftigt, vom Ernst des Lebens wenig ahnend und nichts wissend, in allen Wissenszweigen nur an der Oberfläche hintastend, mit ungeweckten und halbgeweckten Sinnen sich so gern ein eigenes inneres Reich von Träumen, Gedanken und Empfindungen schaffen. Je tiefer die seelische Veranlagung und je starrer die äussere gesellschaftliche und häusliche Lebensform, umsomehr treten jene Bestrebungen hervor. Die Erkrankung an Chlorose — die äussere Leistungsfähigkeit und das innere Kraftgefühl abschwächend, einen der Schonung bedürftigen, nur halb kranken Zustand schaffend — begünstigt die seelische Entwicklung in der angezeigten Richtung. Ohne dass durch innere Veranlagung oder durch äussere Verhältnisse der Boden dafür geebnet wäre, ist an solche Wirkungen aber gar nicht zu denken. Daher trifft man die empfindsame, schwärmerisch sehnsüchtige Chlorotische fast ausschliesslich in jenen Kreisen, die für ihre heranwachsenden Töchter noch keine das Leben ausfüllende Beschäftigung gefunden haben. Wo grosse Pflichten bestehen und wo Arbeit geheischt wird, bei Dienstboten, Bäuerinnen, Arbeiterinnen, Krankenschwestern, Lehrerinnen, bei jungen Frauen mit mühsamem Haushalt, erzeugt die Chlorose ganz andere Typen; da findet man junge Weiber, die mit der unerhörten Zähigkeit und dem grossen Opfermut, welche nur den Frauen eigen sind, gegen Müdigkeit und Schwäche ringen und den Beschwerden zum Trotz ihre Pflicht auf das Aeusserste erfüllen, bis sie zusammenbrechen. Aber auch jene Chlorotischen, die verwöhnt und verhätschelt sich gehen liessen, herumträumten und herumhingen, so lange man nichts von ihnen verlangte, liefern oft genug den Beweis, wie wenig die Chlorose mit dem Zustand ihrer Psyche zu schaffen hatte, wenn plötzlich eine grosse Pflicht an sie herantritt, eine Krankenpflege, die Sorge für Kinder u. dgl.

Neben der Müdigkeit, dem Herzklopfen, der Kurzathmigkeit bei Muskelanstrengungen gehören zu den häufigsten Klagen Kopfschmerzen. Sie treten in sehr verschiedener und daher wenig charakteristischer Form auf. Bald ist es echte Migräne, welche die Patientinnen stunden- und ganze Tage lang heimsucht, in gruppenweise gehäuften Anfällen auftretend und dann wieder auf einige Zeit Ruhe gebend; in anderen Fällen sind es stechende, an den Schläfen, hinter den Augen oder am Hinterkopf localisirte Schmerzen, die am Tage mehrfach kommen und gehen, bei der Arbeit, insbesondere wenn sie mit längerem Stehen verbunden, hervortreten und in der Ruhe oder nach einem Imbiss, nach ein paar Schluck Wein wieder verschwinden; andere Male ist es ein immerwährender dumpfer, nicht scharf localisirter Schmerz, womit die Patientinnen an jedem Tage, zu jeder Stunde, vom Erwachen bis zum Einschlafen, gepeinigt sind. Gerade diese Form, glücklicher Weise selten, ist besonders unangenehm, weil sie sich als sehr hartnäckig erweist und in der Regel erst mit dem völligen Abheilen der Bleichsucht verschwindet. Zur Zeit der Menstruation oder zur Zeit, wenn die Menstruation eintreten sollte, aber in Wirklichkeit nicht zu Stande kommt, pflegen die Kopfschmerzen sich zu steigern. Wenige Chlorotische bleiben völlig frei von ihnen, aber die Rolle, die sie im Krankheitsbilde spielen, ist sehr verschieden gross.

Aehnlich häufig sind Klagen über kalte Hände und Füsse und überhaupt Frostgefühl am ganzen Körper, Wärmebedürfnis. Diese Erscheinungen hängen natürlich von Verlangsamung der peripherischen Circulation ab. Der vasomotorische Apparat der Chlorotischen ist sehr leicht erregbar. Dem Kältereiz folgt, jäher und anhaltender als beim Gesunden, Contraction der kleinen peripherischen Arterien; aber selbst ohne äusseren Anlass, von inneren Erregungen aus, können die Gefässverengerungen zu Stande kommen und hohe Grade erreichen; z. B. sieht man bei Chlorotischen nicht selten die Erscheinung des *„doigt mort“*. Andererseits entspringen der leichten Erregbarkeit der Gefässnerven auch Symptome der Gefässerweiterung: aufsteigendes Hitzegefühl, heisser Kopf, glühende Wangen, die mit der Blässe der übrigen Haut in lebhaftem Contrast stehen. Die Zustände der Gefässerweiterung sind aber viel flüchtiger und im ganzen seltener als die Symptome der Gefässverengung. Am häufigsten sind die Klagen über Erkaltung der Füsse. Die Erscheinung ist manchmal fast dauernd oder tritt doch immer auf, wenn die Patientinnen in einem kühlen Raume sitzen oder stehen, ohne sich durch ausgesucht warme Bekleidung der Füsse und Waden zu schützen. Meistens beschränkt sich das Erkalten der Füsse auf die Zeit des Zubettegehens. Sobald im nicht geheizten Schlafraume die Strümpfe ausgezogen werden, bricht das Kältegefühl, sich manchmal bis zum Kälteschmerz steigernd, in die Füsse und Unterschenkel ein; ihre Haut wird leichenblass und

fühlt sich eiskalt an. Trotz Reiben und Zudecken bleibt die Kälte lange bestehen und verschwindet erst allmälig. —

Während die geschilderten, auf die verschiedensten Gebiete übergreifenden Beschwerden sich entwickeln, vermag auch die objective Krankenuntersuchung mannigfache Veränderungen nachzuweisen. Wir berühren sie hier nur kurz, weil den einzelnen Symptomen besondere Besprechung zugedacht ist. Am auffallendsten und die Diagnose verratend, ist natürlich das blasse, manchmal ins Grünliche schillernde Colorit der Haut, wovon die Krankheit sowol in der deutschen, wie in den meisten anderen Sprachen ihren Namen erhalten hat. An der Blässe beteiligen sich die sichtbaren Schleimhäute der Conjunctiven, der Nasen-, der Mundrachenhöhle, der Schamteile (Ausnahmen cf. oben). Das Blut quillt hell, mehr oder weniger durchscheinend aus der Stichwunde, im Gegensatz zu manchen anderen Anämien leicht und reichlich fliessend. Bei der mikroskopischen Untersuchung erscheinen die Blutkörperchen auffallend hell und ungleich gefärbt („Chlorose der Blutkörperchen").

Von Seiten des Gefässystems ergiebt sich gesteigerte Pulszahl, die aber bei längerem Zufühlen, und wenn die Patientinnen über die ersten Erregungen, wie sie bei jeder ärztlichen Untersuchung sich einstellen, hinaus sind, wieder merklich sinkt und annähernd normale Werte erreicht. Die Herzdämpfung ist meistens vergrössert, mehr nach rechts als nach links. Man hört systolische blasende Geräusche an einem oder an mehreren Ostien, ebenso Venengeräusche an den grossen Halsgefässen und in schwereren Fällen auch an den Cruralvenen.

Die Untersuchung der Lungen ergiebt etwas schnelleres und oberflächlicheres Athmen als normal, häufig Hochstand der unteren Grenzen bei wohlerhaltener Ausdehnungsfähigkeit; scharfes reines Zellenathmen.

Am Bauch sind zumeist gar keine krankhaften Erscheinungen nachzuweisen, manchmal Empfindlichkeit dieses oder jenes Teiles gegen Druck, leichte oder stärkere Gasauftreibung des Magens oder des Darms. Einzelne Autoren betonen das häufige Vorkommen von Tiefstand des Magens oder gar von Magenerweiterung. Die Milzdämpfung ist oft vergrössert, viel seltener aber ist die Milz der Palpation zugänglich.

Von Seiten der Geschlechtsorgane sind als objectiv nachweisbare Veränderungen zu nennen: die schon erwähnten Menstruationsanomalien, Fluor albus, Empfindlichkeit der Ovarialgegend (Ovarie), nicht selten auch Hemmungsbildungen dieser oder jener Art. Vielleicht wäre noch zu erwähnen, dass man bei manchen sehr jugendlichen Chlorotischen die äusseren Schamteile stärker entwickelt findet, als es dem Alter entspricht. Im übrigen kommen natürlich sowohl bei bleichsüchtigen Frauen wie Jungfrauen Erkrankungen an den Geschlechtsteilen vor; sie sind aber ein Nebenbefund und stehen nicht in Zusammenhang mit der Bleichsucht.

Die Harnausscheidung ist reichlich. Der Harn ist blass und hat ein niedriges specifisches Gewicht. Nur in den schwersten Fällen wird er spärlich und hochgestellt. Von Eiweiss enthält der Harn in Fällen reiner Chlorose — selbst bei höchstgradiger und langdauernder Krankheit — selten mehr als die normalen Spuren, die man am Krankenbette durch die üblichen Reagentien gar nicht oder nur schwer nachweisen kann. Zucker ist niemals vorhanden. Auf die übrigen Harnbestandteile wird später eingegangen.

Der Stuhlgang hat in der Regel die gewöhnliche Farbe und Consistenz; in schweren Fällen kommt es manchmal zu Farbstoffarmut der Entleerungen, die so weit gehen kann, dass der Kot graugelb, dem Fettstuhl der Ikterischen ähnlich wird.

Der Ernährungszustand ist, wie schon früher erwähnt, meistens gut; doch ist es nicht richtig, dieses als charakteristisch für Chlorose zu bezeichnen. Dafür kommen allzu häufig Ausnahmen vor. Den Thatsachen entspricht mehr die Formulirung des Satzes, dass der Ernährungszustand der Chlorotischen befriedigend bleibe, wenn die Kost gut, reichlich und schmackhaft ist, und dass Abnahme des Körpergewichts mehr Folge der Vernachlässigung als der eigentlichen Krankheit sei.

Aus dem reichen und in seiner Gesamtheit sehr bezeichnenden Klagenregister der Chlorotischen fehlen im einzelnen Falle immer einige Nummern. Kein Fall gleicht völlig dem anderen. Hier treten vielleicht die nervösen Erscheinungen, wie Energielosigkeit, Launenhaftigkeit oder Kopfschmerz, Schwindel, Neigung zur Ohnmacht, dort mehr die Kurzathmigkeit, die rasche Ermüdung, das Herzklopfen, in anderen Fällen dagegen mehr die Magen- und Darmbeschwerden, die vasomotorischen Reiz- und Lähmungserscheinungen oder die Menstruationsanomalien in den Vordergrund. Ob sich die Beschwerden mehr hier oder dort localisiren, hängt ab von Charakter und Anlage, von äusseren Verhältnissen und davon, ob dieses oder jenes Organ durch Vererbung oder frühere Krankheit an Widerstandsfähigkeit verloren hat. Ich fand es immer ungemein reizvoll, in jedem Falle möglichst genau auf die Vorgeschichte einzugehen und in ihr eine Erklärung für die Eigentümlichkeiten des einzelnen Falles zu suchen.

Was den allgemeinen Verlauf der Krankheit betrifft, so steht es damit wie mit den Einzelsymptomen. Man begegnet der grössten Mannigfaltigkeit. Die Chlorose kann plötzlich beginnen wie eine acute Krankheit und in wenigen Tagen bereits ihren Höhepunkt erreicht haben. So gestaltet sich der Gang der Dinge aber selten, am häufigsten noch bei sehr jungen Mädchen, die bald nach der ersten Menstruation von der Krankheit befallen werden. Es sind immer schwere Fälle, die mit vorwiegend nervösen Symptomen (Kopfschmerz, Schwindel, Sehstörungen) und mit grosser

Schwäche einhergehen, so dass der Gedanke an ein schweres Gehirnleiden nahe gerückt wird. Aber dennoch ist die Prognose relativ günstig, weil die Erscheinungen sich auch schnell wieder zurückzubilden pflegen. — Zahlreicher sind die subacut (in 2—3 Wochen) oder chronisch sich entwickelnden Fälle. Sich selbst überlassen, verlaufen sie schleppend und heilen erst in vielen Wochen und Monaten ab. Doch nur die leichtesten Erkrankungen, die kaum nennenswerte Beschwerden bringen, bleiben ganz ohne Behandlung. Sobald ernstere Beschwerden sich melden, erhält fast jedes bleichsüchtige Mädchen Eisenpräparate, teils auf ärztliche Verordnung hin, teils ohne dieselbe. Wird diese Behandlung systematisch durchgeführt und bleiben auch andere, kaum minder wichtige Maassregeln nicht unbeachtet, so wird in einigen Wochen erhebliche Besserung oder sogar Heilung erzielt, aber für den durchschnittlichen Verlauf muss man doch mit längeren Zeiten rechnen. Daran ist Schuld, dass selten die nötige Energie auf die Behandlung verwendet wird. Ferner macht sich die Neigung der Chlorose zu Recidiven geltend. Der einzelne Anfall wird zwar in 3—6 Wochen soweit gebessert, dass ernstliche Beschwerden nicht mehr vorhanden sind; doch ehe noch die Zusammensetzung des Blutes wieder völlig normal geworden und ehe das blasse Aussehen der Patientin beseitigt ist, tritt neue Verschlimmerung auf. Während also viele Patientinnen in wenigen Wochen endgiltig geheilt sind oder erst nach Jahr und Tag einen neuen Anfall durchzumachen haben, zieht sich bei einer nicht minder grossen Anzahl die Krankheit, bald zunehmend, bald abnehmend, über Monate und sogar über Jahre hin. An sich ungefährlich, durch sich selbst das Leben nicht bedrohend, ist die chronische Chlorose doch eine heimtückische Krankheit, die es selten unterlässt, ihre Schatten auf das spätere Leben zu werfen. Denn für die ganze Entwicklung, für den Ausbau der Organe und für die Erziehung eines widerstandsfähigen Körpers und Geistes, für die Kräftigung zum Kampfe ums Dasein ist es von der grössten Bedeutung, dass gerade in dem Alter, worin die Chlorose heimisch ist, der Mensch über volle Gesundheit, über ein Vollgefühl der körperlichen Leistungsfähigkeit und der geistigen Spannkraft verfüge. Wer in jenen Jahren lange Zeit hindurch schwächlich und schonungsbedürftig war, bleibt nur gar zu leicht ein körperlicher oder geistiger Krüppel sein Leben lang.

V. Specielle Symptomatologie.

A) Das Blut.

Als Immermann im Jahre 1879 für das grosse von Ziemssen'sche Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie das Capitel Chlorose schrieb, konnte er über die bei Chlorose gefundenen Blutveränderungen mit kurzen Worten hinweggehen, und er musste sich dabei im wesentlichen auf Nachrichten beschränken, die über Hämoglobingehalt und Blutkörperchenzahl im chlorotischen Blute vorlagen. Inzwischen ist der Untersuchung des Blutes im allgemeinen und bei Chlorose im besonderen ein gewaltiges Maass von Arbeit gewidmet worden. Leider entsprechen die Fortschritte der Erkenntnis nicht überall der aufgewendeten Mühe, und leider ist gerade in die wichtigsten, für die Pathogenese der Chlorose entscheidendsten Fragen durch Blutuntersuchungen noch ungenügendes Licht getragen. Wer heute in diesen Fragen arbeiten und den Anspruch auf Gründlichkeit erheben will, muss in früher nicht geahnter Weise das Blut mit den verschiedensten Methoden und nach den verschiedensten Richtungen hin untersuchen. Nicht immer geben die verschiedenen Methoden ein gleichsinniges Resultat, nicht immer ist es ohne gewagte Sprünge möglich, die verschiedenen Ergebnisse von einem gemeinsamen Gesichtspunkte aus zu betrachten.

Von einer Schilderung der Methoden, die für die Blutuntersuchungen bei Chlorose in Betracht kommen, kann hier Abstand genommen werden. Ich verweise in dieser Hinsicht auf Specialwerke. Insbesondere seien die neuen und schönen Bücher von E. Grawitz[30]) und von R. v. Limbeck[31]) genannt. Dort sind die jetzt üblichen verfeinerten Methoden in bequemer Weise zusammengestellt und ausführlich beschrieben.

1. Die rothen Blutkörperchen und das Hämoglobin.

Die ersten sicheren Nachrichten über die Beschaffenheit der rothen Blutkörperchen bei Chlorose stammen von J. Duncan.[32]) Er fand im

farbstoffarmen Blute von zwei Patientinnen*) die Zahl der rothen Blutscheiben normal. Weniger Duncan selbst als seine Nachfolger zogen hieraus den Schluss, dass für Chlorose die charakteristische Blutveränderung in Hämoglobinverarmung des einzelnen Blutkörperchens bestehe, während die Zahl der Elemente nicht vermindert werde. Die kleine Beobachtung von Duncan hat eine Hochflut von Nachuntersuchungen veranlasst. Durchblättert man die Lehr- und Handbücher, so ist der Gesamteindruck zweifellos der, dass die Duncan'sche Lehre zu Recht bestehe — wenigstens in dem Sinne, dass bei Chlorose die Verarmung an Hämoglobin die Verarmung an Blutscheiben überbiete. Ich selbst habe seit meinen ersten Studien[33]) über die Zusammensetzung des Blutes (1879) dieser Frage am Krankenbette rege Aufmerksamkeit geschenkt. Ohne jetzt noch über die zahlreichen Einzelbeobachtungen, die ich zum grössten Teil als Assistent der Kliniken von Riegel und von Gerhardt machte, ziffernmässige Belege beibringen zu können, darf ich Folgendes als Gesamtresultat hinstellen:

a) bei der Chlorose sind in der Regel die Zahl der rothen Blutkörperchen und der Procentgehalt an Hämoglobin gleichzeitig vermindert;

b) in der Regel ist der Hämoglobingehalt viel stärker vermindert als der Herabsetzung der Blutkörperchenzahl entspricht. Hieraus folgt die Abnahme des Hämoglobins im einzelnen Blutkörperchen;

c) das soeben (sub *b*) geschilderte Verhältnis zwischen Blutroth und Blutkörperchenzahl trifft für alle Grade der Chlorose zu und ebenso für ihre verschiedenen Stadien. Am auffälligsten ist es aber bei erstmaliger schwerer Erkrankung sehr junger Mädchen, viel weniger hervorstechend bei Recidiven, bei längerer Dauer der Krankheit und bei der Chlorose älterer Personen. Es tritt ferner stärker bei Individuen hervor, die sich eines guten Gesamternährungszustandes erfreuen, als bei Mädchen, die schlecht genährt waren und an Gewicht erheblich abgenommen hatten.

Bei Durchsicht der Literatur machen sich für die Entscheidung der Frage mancherlei Schwierigkeiten geltend. Vor allem haben die Autoren die Chlorose nicht immer gleich scharf umgrenzt. Man hat bis auf weiteres den Begriff der Chlorose als einen rein klinischen hinzunehmen und dem Autor das nicht immer gerechtfertigte Vertrauen entgegenzubringen, dass er Fälle von Anämie, die auf keimender Lungentuberculose, auf Magen- und Darmerkrankungen, auf schlechten Ernährungsverhältnissen beruhten, aus der Gruppe der Bleichsucht auszuschalten wusste. Die Diagnose Bleichsucht einfach mit der Thatsache einer relativ starken Hämoglobinverarmung zu begründen, geht nicht an. Denn mag der Satz,

---

*) Der dritte Fall gehörte zweifellos nicht zur Chlorose. Er betraf einen jungen Mann mit Milztumor.

bei Chlorose sei mehr das Hämoglobin als die Blutkörperchenanzahl vermindert, noch so richtig sein, seine Umkehrung: dass dem Ueberwiegen der Hämoglobinverarmung über die Blutkörperchenverarmung stets das Krankheitsbild der Chlorose zu Grunde liege, ist zweifellos falsch. Z. B. fand schon Otto[34]) in seinen vortrefflichen Versuchen über die Wirkung des Aderlasses auf die Zusammensetzung des Blutes, dass bei der Regeneration des Blutes die körperlichen Elemente viel schneller zunehmen als der Hämoglobingehalt. Der gleichen Thatsache begegnen wir in den Krankengeschichten, welche S. Laache[35]) mitteilt, und an vielen anderen Stellen der Literatur. In gewissen Stadien zwischen Aderlass und völliger Rückbildung hat also das Blut eine Zusammensetzung, wie sie nach Duncan für Chlorose charakteristisch sein soll.

Ebenso können die Fälle nicht als selten bezeichnet werden, wo bei stark heruntergekommenen Individuen (z. B. bei Carcinomen, bei langdauernder Sepsis, bei schwerer Lues) der procentische Hämoglobingehalt stärker vermindert ist als die Blutkörperchenzahl. Man spricht in solchen Fällen nach Laache's Vorgang von Verminderung des „Wertes der Blutkörperchen“.

Ein kurzer Literaturbericht, der nur die grösseren und eingehenderen Untersuchungen berücksichtigt, möge über die Verhältnisse bei Chlorose orientiren.

Leichtenstern[36]) bestimmte mittelst des Vierordt'schen Spectralapparates die Extinctionscoefficienten des Blutes. Während das Blut gesunder Weiber im Durchschnitt einen Extinctionscoefficienten (E) = 1·237 aufwies, fand er bei chlorotischen Mädchen folgende Zahlen für E: 0·757, 1·014, 1·111, 1·017, 1·060, 1·105, 0·880, 1·031, 0·957, 1·060, 0·960. Die grösste Differenz zwischen den normalen und krankhaften Werten betrug 40% (Fall 1). Zählungen von Blutkörperchen fehlen; doch findet sich bei Leichtenstern ein zusammenfassendes Urteil über die Beschaffenheit der rothen Blutkörperchen, dem wir bei den reichen Erfahrungen des Autors ein grosses Gewicht beilegen müssen. Er hält es für ausgemacht, dass in vielen Fällen von Chlorose die Oligochromämie ihren Grund allein in Verminderung der Zahl der rothen Elemente habe (Oligocythämie), bei normalem Verhalten in der Grösse und dem Farbstoffgehalt der einzelnen Blutscheiben. Für andere Fälle treffe die Beschreibung von Andral, Hayem, Sörensen zu, nach welcher die Blutkörperchen der Chlorotischen farbstoffärmer und zum Teil auch kleiner seien als normal.

Hayem[37]) kommt in der ersten Auflage seines Buches der Lehre von Duncan ziemlich nahe. Bei einem Drittel seiner 22 Fälle fand er die Blutkörperchenzahl über 4 Millionen, während die Färbekraft des Blutes etwa bis zur Hälfte vermindert war. In den übrigen Fällen war

die Blutkörperchenzahl auch bedeutend herabgesetzt, aber der Hämoglobingehalt noch weit mehr. Als Höchstwert fand Hayem 71 %, als Mittelwert 52 % des normalen Hämoglobingehalts.

Laache gelangt in seiner wertvollen und unübertroffen inhaltreichen Monographie[35]) zu anderen Resultaten. Er beschreibt leichtere Fälle von Chlorose, wo zwar die klinischen Erscheinungen der Krankheit so deutlich ausgeprägt waren, dass an der Diagnose kein Zweifel sein konnte, das Blut aber kaum nennenswerte Abweichungen von der Norm zeigte (sowohl in Bezug auf Blutkörperchenzahl wie Hämoglobingehalt). In anderen (13) Fällen waren Blutkörperchen und Hämoglobingehalt beträchtlich herabgesetzt, manchmal annähernd proportional; in der Regel freilich hatte die Färbekraft erheblich mehr gelitten. Als Minimalwert für Blutkörperchenzahl finden wir: 2,440.000, als Mittelwert: 3,185.000. Der Hämoglobingehalt des einzelnen Blutkörperchens („Blutkörperchenwert") ist im Maximum auf 50 %, im Mittel auf 66 % herabgesetzt. Für die Behauptung Duncan's und Gräber's (s. unten), dass bei Chlorose trotz völlig oder annähernd erhaltener Blutkörperchenzahl der Hämoglobingehalt bis auf die Hälfte und mehr herabsinken könne, finden sich in der Monographie von Laache keinerlei Belege. — Von grossem Interesse sind Laache's Beobachtungen über die Blutregeneration bei Chlorose: er sah die Färbekraft viel schneller sich heben als die Blutkörperchenzahl. Wichtig sind ferner Laache's Messungen der Blutkörperchengrösse. Malassez[38]) hatte angegeben, dass die Blutkörperchen im chlorotischen Blut vergrössert seien. Laache findet als normalen Durchmesser im Mittel 8·5 μ, als Maximum 9 μ, als Minimum 6·5 μ; von diesen Zahlen weichen seine Mittelwerte bei Chlorose nicht ab; Vergrösserungen sind niemals, Verkleinerungen zweimal verzeichnet (4·4 und 4·5 μ). Besonders hervorgehoben wird aber die ungleiche Grösse der einzelnen Elemente.

E. Gräber[39]) kommt von allen neueren Autoren den alten Lehren von Duncan am nächsten. Bedeutender an Zahl und mit weit sichereren Methoden gewonnen, sind die Angaben Gräber's sogar gewichtiger als die von Duncan. Gräber geht soweit, eine normale Blutkörperchenzahl bei vermindertem Hämoglobingehalt als durchaus charakteristisch und als wichtigstes diagnostisches Beweisstück für das Vorhandensein der Chlorose hinzustellen. Unter 28 Fällen sind verzeichnet:

7	Fälle	mit	mehr als 5	Millionen	Blutkörperchen
13	„	„	4—5	„	„
8	„	„	3·8—4	„	„

Gegenüber einem Normalgehalt von 12—13 % Hämoglobin im Blute (nach der bis jetzt besten Methode, mit Hüfner's Spectrophotometer bestimmt) findet er den Hämoglobingehalt bei seinen 28 Chlorotischen:

in 4 Fällen	höher als	. . . . .	7%
„ 4 „	zwischen	. . . . .	6 und 7%
„ 5 „	„	. . . . .	5 „ 6%
„ 9 „	„	. . . . .	4 „ 5%
„ 6 „	„	. . . . .	3 „ 4%

Einer Verminderung der Blutkörperchen um höchstens ein Fünftel steht also ein Sinken des Hämoglobins um mindestens die Hälfte, gewöhnlich um drei Fünftel oder sogar um zwei Drittel zur Seite. Betreffs der Blutkörperchengrösse verzeichnet Gräber im Mittel 7·5 μ (gegen 7·8 μ normal). Dieser Mittelwert kehrte fast in jedem einzelnen Falle wieder; dagegen fiel in Uebereinstimmung mit Laache auf, dass die maximalen und minimalen Durchmesser weiter als normal von einander abstachen. Z. B. fanden sich häufig im gleichen Blute Körperchen von 6 und solche von 10 μ, also Differenzen von 4 μ. Gräber leugnet bestimmt, dass der reinen Chlorose wesentliche Verminderung der Blutkörperchen zukomme; wo sich der Hämoglobinverarmung (der „Chlorose des einzelnen Blutkörperchens“) Verminderung der Zahl anschliesse, handle es sich alle Male um Complicationen, d. h. um die Mitwirkung anderer „anämisierender Einflüsse“, wie Magenblutungen, Menorrhagien, mangelhafte Ernährung. Es kann nicht bestritten werden, dass Gräber seine Chlorotischen mit besonderer Sorgfalt aussuchte und alle Fälle ausschaltete, deren Diagnose irgendwie zweifelhaft war. Doch findet hierin das auffallende Ergebnis seiner Untersuchungen nicht die genügende Erklärung; denn andere Autoren, wie z. B. Laache, der zu entgegengesetzten Resultaten gelangte, verfuhren bei der Auswahl ihrer Fälle nicht minder sorgsam.

Oppenheimer[40]) berichtet über die Blutbeschaffenheit in 32 Fällen von Chlorose; darunter sind aber nur 26 als reine Chlorose in Betracht zu ziehen. Die Blutkörperchenzahlen schwanken zwischen 4 und 5 Millionen, meist liegen sie nahe um den Wert von 4½ Millionen, sind also nicht vermindert. Dagegen ist der Hämoglobingehalt fast immer um mehr als 30%, oft um 40% und mehr herabgesetzt. Oppenheimer schliesst sich daher im grossen und ganzen den Duncan-Gräberschen Sätzen an. Er hebt namentlich die diagnostische Bedeutung des geschilderten Blutbefundes hervor, da andere krankhafte Zustände, die eine ähnliche Zusammensetzung des Blutes bedingen (Reconvalescenz nach starken Blutungen, nach schweren Krankheiten) der Gefahr einer Verwechslung mit Chlorose nicht unterlägen. Bei secundären Anämien verschiedenen Ursprungs fand Oppenheimer in Uebereinstimmung mit Gräber, und man darf sagen mit allen anderen Autoren, stets geringe Blutkörperchenzahl neben geringem Hämoglobingehalt. Für Chlorose lässt

er zu und führt Beispiele an, dass unter Mitwirkung von Complicationen das typische Verhalten gestört und die Blutkörperchenzahl erheblich vermindert werden könne.

Reinert[41]) verfügt in seiner vortrefflichen Monographie über 18 Fälle von reiner Chlorose. 5 Mal lag die Blutkörperchenzahl über 4 Millionen, 13 Mal unter diesem Werte. Darunter sind mehrfach Fälle mit nur 3 Millionen Blutkörperchen und weniger verzeichnet. Die Färbekraft des Blutes war fast ausnahmslos in viel höherem Grade als die Blutkörperchenzahl herabgesetzt. Er urteilt dahin, dass „das Misverhältnis zwischen der Zahl der Körperchen und dem Hämoglobingehalt des Blutes zu Ungunsten des letzteren in der Chlorose meist viel stärker ausgeprägt ist als in der gewöhnlichen Anämie. Darum ist auch der Ausdruck ‚chlorotische Blutkörperchen' (Hayem), der auf eine Verminderung der Färbekraft und der Grösse des einzelnen Körperchens hinweist, einigermaassen bezeichnend". In geringerer Ausbildung finde man aber, wofür gerade Reinert zahlreiche Belege bringt, diese Art der Blutkörperchen in den meisten Anämien.

v. Limbeck[42]) berichtet über Blutuntersuchungen in 16 Fällen von Chlorose, in denen häufige Zählungen und Hämoglobinmessungen vorgenommen wurden. Freilich überwiegt bei den Kranken v. Limbeck's fast ausnahmslos der Hämoglobinschwund über die Körperchenabnahme; dennoch stehen seine Zahlen in lebhaftem Widerspruch zu den Angaben Gräber's und Oppenheimer's, denen sich übrigens auch A. Maucher[43]) mit einer kleinen Reihe von Untersuchungen (9 Fälle) anschliesst. Denn v. Limbeck fand bei seinen Patientinnen zur Zeit des Eintritts in die Behandlung nur 1 Mal mehr als 4 Millionen Körperchen, 5 Mal zwischen 3 und 4 Millionen, 5 Mal zwischen 2 und 3 Millionen, 5 Mal noch geringere Werte.

Von Eichhorst[44]) ist vor kurzem eine kleine Zusammenstellung mitgeteilt, woraus irgend eine Gesetzmässigkeit für das Verhältnis zwischen Hämoglobin und Blutkörperchenzahl nicht zu entnehmen ist (35 Fälle). Wir finden dort nur 11 Mal mehr als 4 Millionen Körperchen verzeichnet, 11 Mal zwischen 3 und 4 Millionen, 9 Mal zwischen 2 und 3 Millionen, 4 Mal unter 2 Millionen. In der Regel war der Hämoglobingehalt stärker vermindert als der Körperchenzahl entsprach; in den schwersten Fällen von Anämie gingen aber beide annähernd parallel.

R. Stockman,[8]) der sich in den letzten Jahren viele Verdienste um das Studium der Chlorose erworben, giebt folgende Tabelle über den Blutbefund in 61 Fällen ausgeprägter Chlorose bei jungen Mädchen und Frauen:

Zahl der Fälle	Zahl der Körperchen	Hämoglobingehalt	Hämoglobingehalt im Mittel
6	4½—5 Mill.	46—66%	52·6%
9	4—4½ „	30—60%	44·8%
11	3½—4 „	35—54%	42·7%
15	3—3½ „	22—44%	33·2%
10	2½—3 „	30—48%	35·7%
8	2—2½ „	20—46%	31·6%
2	1½—2 „	25—28%	26·5%

In dieser Tabelle sind 4½ Millionen Körperchen und 80—90% Hämoglobin (Scala des Gowers'schen Hämoglobinometers) als Normalzahlen angenommen.

R. Schmaltz[45]) teilt von 13 Patientinnen folgende Zahlen mit:

5 Mal 4—5 Mill. Körperchen, Hämoglobingehalt im Mittel 6·03%
5 „ 3—4 „ „ „ „ „ 5·14%
3 „ 2—3 „ „ „ „ „ 5·4%

In dieser Tabelle ist ein Hämoglobingehalt von 12% als normal angenommen.

Die Berichte von Eichhorst, Stockman, Schmaltz stimmen also darin überein, dass eine einseitige Verminderung des Hämoglobins bei Chlorose vorkommen kann, in der Regel aber die Blutkörperchen gleichfalls vermindert sind.

Auf weitere Einzelberichte verzichte ich. Wer sich über die umfangreiche Literatur unterrichten will, wird bei Reinert,[41]) S. 141 ff. und bei v. Limbeck,[31]) S. 302 ff., sehr genaue Angaben finden.

Zu einheitlichem Ergebnis haben die Arbeiten, wie man sieht, nicht geführt. Die Anhänger von Duncan-Gräber werfen den Gegnern vor, sie hätten keine reinen und uncomplicierten Fälle von Chlorose untersucht — ein Vorwurf, der in seiner Allgemeinheit zweifellos zu weit geht. Von der anderen Seite wird geltend gemacht, dass die Anhänger von Duncan-Gräber in voreingenommener Weise Fälle, die nicht in das Schema passten, ausschalteten, obwohl sie „klinisch“ dem Begriff der Chlorose unterständen.

Die Frage ist wichtig genug, um weitere Arbeit in Anspruch zu nehmen. Will man Neues finden, so wird man sich in jedem Falle über die Berechtigung der Diagnose „Chlorose“ genaueste Rechenschaft ablegen müssen und man hat dem gleichzeitigen Mitwirken anderer „anämisierender Einflüsse“ (in deren Anerkennung und Ablehnung übrigens der Willkür Thür und Thor geöffnet ist) nachzugehen. Vielmehr ist es auch dringend geboten, mehr als bisher sich mit der Frage zu beschäftigen, ob das Alter der Patientinnen, die Zugehörigkeit zu bestimmten Rassen, die Dauer der Krankheit, das Vorausgehen früherer chlorotischer

Anfälle, die Beschäftigung und Ernährungsform, das Stadium der Krankheit und die angewandte Therapie nicht von einschneidender Bedeutung für den Blutbefund seien. Meiner eigenen Ansicht nach sind einzelne dieser Factoren im Spiele, so dass eine Lösung der Widersprüche wohl gefunden werden mag. Ich habe oben versucht, die eigene Erfahrung in kurzen Sätzen zu formulieren (cf. S. 30).

Ueber die morphologischen Eigenschaften der rothen Blutkörperchen ist nur wenig zu berichten.

Was die Grösse der Körperchen betrifft, so hat sich die ursprüngliche und viel citierte (übrigens nur von der Untersuchung eines Falles abgeleitete) Behauptung Malassez',[38]) dass der Durchmesser abnorm gross sei, in ihrer Allgemeinheit nicht bestätigt. Vielmehr kann nach den sorgfältigen Messungen von Gräber und Laache und ferner nach eigenen Beobachtungen der Befund ein sehr verschiedener sein. Oftmals trifft man durchaus keine Abweichungen von der Norm; bei hochgradiger Erkrankung stellt aber schon die einfache Besichtigung durch das Mikroskop auffallende Grössenunterschiede zwischen den im Gesichtsfeld vereinigten Blutkörperchen fest, bedeutendere Unterschiede, als man ihnen im Blute des Gesunden jemals begegnet. Das ist aber nicht für Chlorose charakteristisch; es kommt vielmehr allen ausgesprochenen Fällen von Anämie zu. Ueber die absoluten Maasse, die Laache und Gräber fanden, ist schon oben berichtet (S. 32).

Wenn im Blute von Anämischen Megalocyten und Mikrocyten beobachtet werden, fehlt es auch niemals an Blutkörperchen mit veränderter Gestalt (Poikilocyten). Für gewöhnlich bleibt ihre Zahl im Blute der Chlorotischen aber spärlich, in leichteren Graden der Krankheit fehlen sie vollkommen. Andererseits giebt es einzelne schwere Fälle, wobei eine ausserordentlich grosse Menge von Poikilocyten gefunden werden. Ich selbst habe eine an zweifelloser Chlorose erkrankte Patientin beobachtet, in deren Blute anfangs mehr Poikilocyten zu sehen waren als regelmässig gestaltete Blutkörperchen. Nach zehntägiger Behandlung mit Arsen waren die Poikilocyten fast vollständig wieder verschwunden. Aehnlich hochgradige Poikilocytose erwähnt R. Muir[46]) in einem Falle von Chlorose, unter Beifügung einer schönen Abbildung des Blutpräparates. Das sind seltene Fälle und Ausnahmen; man muss sie aber kennen, weil man sonst durch den überraschenden Befund starker Poikilocytose an der Diagnose Bleichsucht irre gemacht werden könnte.

Aehnlich wie mit den Poikilocyten verhält es sich mit den kernhaltigen rothen Blutscheiben. Nachdem ihr Vorkommen im strömenden Blute lange Zeit als äusserste Seltenheit gegolten, gelang es Ehrlich[47]) zuerst mit Hilfe seiner Färbemethoden die Gegenwart von kerntragenden rothen Körperchen in allen Fällen schwerer Anämie festzustellen.

Speciell für Chlorose finde ich die kernhaltigen Blutkörperchen zuerst in einer Dissertation von C. Jacoby[48]) erwähnt; es handelte sich um die grosse Form der kernhaltigen Zellen, Megaloblasten (die Blutpräparate waren von Ehrlich selbst angefertigt und untersucht). Die gleiche Zellform ist später von Hammerschlag[49]) bei Chlorose gefunden. Viel häufiger sind die kleinen kernhaltigen rothen Blutkörperchen (Normoblasten). Bei gehörigem Suchen und bei Anwendung guter Färbetechnik wird man sie in keinem einigermaassen schweren Falle von Chlorose gänzlich vermissen. Ich habe öfters, bei täglich entnommenen Blutproben, feststellen können, dass ihre Zahl sehr stark und anscheinend regellos auf und ab schwankte. Manchmal enthält jedes Präparat ein, zwei oder mehr kernhaltige Körperchen, an anderen Tagen muss man viele Präparate durchmustern, bis man einem einzigen Exemplare begegnet. Dass sie aber plötzlich in grossen Mengen, nach Art der von mir zuerst beschriebenen „Blutkrisen"[50]) auftreten, wie Neudörfer[51]) erwähnt, habe ich zwar bei anderen Formen schwerer Anämie recht häufig, bei Chlorose aber trotz fleissiger Untersuchungen niemals gesehen. Ueber die Bedeutung der kleinen kernhaltigen Blutkörperchen (Normoblasten) kann nach den Untersuchungen von Neumann, Bizzozero und namentlich P. Ehrlich ein Zweifel nicht obwalten. Sie sind die Zeugen lebhafter Regenerationsvorgänge in den blutbildenden Organen (Knochenmark). Doch entspricht es den klinischen Thatsachen nicht, aus ihrem Auftreten im Blute auf eine bevorstehende schnelle Heilung der Chlorose zu schliessen. Die Zunahme der kernhaltigen Zellen trifft vielmehr ebenso häufig mit Verschlechterungen wie mit Verbesserungen des Hämoglobingehalts und des Allgemeinbefindens zusammen. Die Regeneration in den blutbildenden Organen scheint sich demnach nicht überall mit gleicher Energie abzuspielen. Während sie hier so lebhaft vorangeht, dass junge, unreife, kerntragende Gebilde in das Blut abgegeben werden, liegt sie an anderen Stellen noch schwer darnieder. Für gewöhnlich ist der Verlauf der Chlorose ein viel zu gedehnter und die Regeneration des Blutes viel zu beschränkt, um durch plötzliche Ueberschwemmung des Blutes mit kerntragenden Elementen den Heilungsvorgang im Blute selbst zum sichtbaren Ausdruck zu bringen.

Bei schweren Formen von Chlorose sollen nach E. Maragliano und P. Castellino Blutkörperchen gefunden werden, welche die von ihnen beschriebenen Absterbe-Erscheinungen („langsame Nekrobiosis") erkennen lassen.[52])

2. Die farblosen Elemente.

Ueber die weissen Blutkörperchen bei Chlorose sind die Angaben ungleich spärlicher. Die älteren Autoren sprechen nur von „normalem

Verhalten", von „leichter Vermehrung" oder „leichter Verminderung". Charakteristische Veränderungen in Zahl und Form, wie sie anderen Blutkrankheiten zukommen, werden geleugnet. Im allgemeinen entspricht diese alte, mehr auf Schätzung als auf Zählung beruhende Lehre den Thatsachen. Auch die neueren Untersuchungen des Blutes, die sich ja mit besonderer Vorliebe dem Studium der weissen Zellen widmeten, haben zwar genauere Kenntnisse über die Zahl der weissen Körperchen, über ihr Mischungsverhältnis, über das gelegentliche Vorkommen einzelner selteneren Formen gezeitigt, aber an dem alten Satze, dass die Leukocyten von der chlorotischen Bluterkrankung nicht in charakteristischer Weise mitbetroffen würden, ist nichts geändert.

Von Einzeluntersuchungen ist folgendes zu melden:

Sörensen[53]) fand in 7 Fällen von Chlorose ein durchschnittliches Verhältnis von weissen zu rothen Körperchen wie 1 : 616. Gräber[54]) fand in 28 Fällen das Zahlenverhältnis:

2	Mal	grösser als	1 : 300		
7	„	zwischen	1 : 400	und	1 : 500
3	„	„	1 : 500	„	1 : 600
5	„	„	1 : 600	„	1 : 700
3	„	„	1 : 700	„	1 : 800
3	„	„	1 : 800	„	1 : 900
3	„	„	1 : 900	„	1 : 1000
2	„	„	1 : 1000	„	1 : 1100

Als normal betrachtet Gräber[55]) — worin man ihm durchaus beizupflichten hat — das Verhältnis, so lange es zwischen den Grenzen 1 : 400 und 1 : 1000 verharrt. Da in Gräber's Fällen die rothen Blutscheiben fast durchweg unvermindert waren, so ergiebt sich aus seinen Zahlen nicht nur die relative, sondern auch die absolute Menge der weissen Zellen als fast immer normal. Zu vollkommen übereinstimmenden Resultaten kommt Reinert[56]) bei seinen Blutuntersuchungen in 10 Fällen. Die absoluten Zahlen liegen mit zwei Ausnahmen zwischen 4000 und 10.000 weissen Körperchen im Cubikmillimeter; zweimal sind höhere Werte beobachtet (11.000 und 13.000). Die relativen Zahlen bleiben meist zwischen 1 : 400 und 1 : 900, nur vorübergehend wird das Verhältnis in einzelnen Fällen etwas enger. Muir[57]) zählte in 11 Fällen von Chlorose zwischen 2000 und 8000 weisse Blutkörperchen; das relative Verhältnis blieb stets innerhalb der von Gräber als normal bezeichneten Grenzen. Nach R. Müller[58]) fällt die Zunahme der weissen Körperchen nach der Nahrungsaufnahme („Verdauungsleukocytose") bei Chlorotischen erheblich geringer aus als bei Gesunden.

Die weissen Körperchen des Blutes setzen sich bekanntlich aus sehr verschiedenartigen Formen zusammen. Das Studium derselben ist erst durch Ehrlich's[59]) grundlegende Arbeiten erschlossen. Einem seiner Schüler, Einhorn,[60]) verdanken wir die frühesten Mitteilungen über das Mischungsverhältnis der Leukocytenformen im chlorotischen Blute. Er constatiert in vier Fällen 9·28, 11·46, 21·6, 52·0% Lymphocyten, während sich der Rest der weissen Körperchen auf die mononucleären und polynucleären Leukocyten verteilt. Zur Würdigung dieser Zahlen ist es wichtig, dass der gleiche Autor im gesunden Blute unter den weissen Körperchen 20—30% Lymphocyten fand. Umfangreicher sind die Untersuchungen von Gräber[61]); das Procentverhältnis der Lymphocyten war meistens normal (nach Gräber normal = 15—35%, im Mittel = 24·5%). Nur zweimal stieg der Lymphocytengehalt erheblich höher, bis 40 und 61%. Ich beschränke mich auf die Mitteilung dieser Thatsachen, weil wir noch nicht genügend wissen, welche Bedeutung man einer leichten Vermehrung oder Verminderung der Lymphocyten beizulegen habe.

Betreffs der weissen Blutkörperchen mit grobkörnigen eosinophilen Granulationen ist öfters eine geringe, relative und absolute Vermehrung beschrieben, z. B. von Eichhorst.[62]) Ich kann für einzelne Fälle die Richtigkeit aus eigener Erfahrung bestätigen; genauere Zählungen stehen mir aber nicht zur Verfügung. Wir finden solche bei Canon,[63]) H. F. Müller und Rieder,[64]) Zappert.[65]) Die normalen Zahlen für eosinophile Zellen schwanken gewöhnlich zwischen 50 und 250 im Cubikmillimeter; sie beanspruchen etwa 1—4% der weissen Körperchen. Immerhin kommen ausnahmsweise bei Gesunden auch höhere Werte vor, bis 11% (Zappert) und 20% (Rieder und Müller). Canon, der für Chlorose die ersten ziffernmässigen Angaben machte, verzeichnet in 2 Fällen 0·75—5·0%; in Müller und Rieder's 7 Fällen reiner Chlorose lagen die Werte 6 Mal zwischen 1·14 und 3·6%; einmal wurden 9·6% erreicht. Zappert findet in 11 Fällen die absoluten Zahlen zwischen 97 und 500, die relativen zwischen 0·65 und 3·74%, nur einmal sich auf 8·54% erhebend. Irgend welche diagnostische oder prognostische Bedeutung wird von den genannten Autoren dem etwas geringeren oder etwas grösseren Reichtum an eosinophilen Zellen nicht beigelegt. Nur Neusser,[66]) der auf verschiedenen Gebieten der Blutlehre weitgehende Schlussfolgerungen wagte, glaubt den Chlorosen mit stärkerem Hervortreten der eosinophilen Elemente eine besondere Stellung in der Nosologie und eine bessere Prognose zuerkennen zu müssen.

Als Seltenheit ist zu erwähnen, dass Hammerschlag[67]) bei sehr schweren Fällen im Blute grosse einkernige, weisse Zellen mit neutrophilen Granulationen fand (Myelocyten). Ich selbst begegnete in zahl-

reichen, gut gefärbten Präparaten, von schweren Erkrankungsfällen stammend, niemals einer solchen Zelle.

Ueber den letzten körperlichen Bestandteil des Blutes, die Blutplättchen, finde ich nur bei Muir[46]) genauere Angaben. Als Normalzahl bei gesunden Personen gelten ihm 200.000—300.000 Plättchen im Cubikmillimeter; im chlorotischen Blute waren sie fast ausnahmslos beträchtlich vermehrt; die meisten Werte liegen zwischen 350.000 und 400.000. Parallelismus zwischen Zahl der Plättchen und Grad der Anämie liess sich nicht feststellen. Schon früher hatten — freilich ohne genaue Zählungen — Hanot und Matthieu[68]) gleichfalls auf den Reichtum des chlorotischen Blutes an Blutplättchen aufmerksam gemacht und diesen Befund zur Erklärung der bei Chlorose vorkommenden Thrombosen verwertet.

3. Chemie und Physik des Blutes.

a) Specifisches Gewicht und Trockenrückstand. Im Zusammenhang mit der Verarmung des chlorotischen Blutes an rothen Körperchen und an Hämoglobin steht die Abnahme des specifischen Gewichts und des Trockenrückstandes. Vollkommener Parallelismus zwischen Hämoglobingehalt und specifischem Gewicht könnte natürlich nur erwartet werden, wenn alle anderen, das specifische Gewicht des Blutes beherrschenden Bestandteile, insbesondere der Eiweissgehalt des Serums, unverändert blieben. Im grossen und ganzen trifft das für das chlorotische Blut zu, und A. Hammerschlag[68a]) gelangt zu dem Satze: „Bei Chlorose besteht eine constante Relation zwischen Hämoglobingehalt und specifischem Gewicht, indem einem bestimmten Hämoglobingehalt bei verschiedenen Kranken dasselbe specifische Gewicht entspricht. Man kann daher aus letzterem einen Schluss auf den Farbstoffgehalt des Blutes machen, und es genügt zur Beurteilung des Krankheitszustandes, bloss das specifische Gewicht zu bestimmen.“ Er stellt sodann, unter Verwertung seiner eigenen und der von Schmaltz[69]) gefundenen Zahlen, folgende Tabelle zur Berechnung des Hämoglobingehalts aus dem specifischen Gewichte auf:

Spec. Gewicht	Hämoglobin
1033—1035	25—30%
1035—1038	30—35%
1038—1040	35—40%
1040—1045	40—45%
1045—1048	45—55%
1048—1050	55—65%
1050—1053	65—70%
1053—1055	70—75%
1055—1057	75—85%
1057—1060	85—95%

In dieser Tabelle ist der Normalgehalt an Hämoglobin mit 95 bis 100% (Methode von Fleischl oder Gowers) angenommen. Bedenkt man, dass die bequemeren, am Krankenbette vorzunehmenden Hämoglobinbestimmungen mit sehr grossen und nur bei langer Uebung ausschaltbaren Fehlerquellen behaftet sind, die Bestimmung des specifischen Gewichtes (nach den Methoden von Schmaltz, Hammerschlag, Lloyd Jones) aber mit grosser Exactheit ausführbar ist, so leuchtet der Vorschlag Hammerschlag's als praktisch und annehmbar ein. Freilich haben Stintzing und Gumprecht[70]) darauf hingewiesen, dass sowohl in den Untersuchungen von Hammerschlag, als auch in den gleichsinnigen Arbeiten von Siegl,[71]) Schmaltz, Scholkoff[72]) die Hämoglobinzahlen nicht immer genau mit dem specifischen Gewichte parallel gehen; daraus würde sich nach Ansicht dieser Autoren die Unbrauchbarkeit der von Hammerschlag aufgestellten Vergleichstabelle und der noch genauer ausgeführten Tabelle von Schmaltz[73]) ergeben. Ich kann diese Bedenken nicht teilen, sondern stelle zur Erwägung, ob die kleinen Incongruenzen, die man zwischen den Curven des specifischen Gewichts und des Hämoglobingehalts findet, nicht durch die Unzuverlässigkeit der Hämoglobinbestimmungen genügend erklärt werden. Will man sehr genaue wissenschaftliche Untersuchungen über den Hämoglobingehalt des Blutes machen, so wird man sich freilich immer an directe Hämoglobinbestimmungen zu halten haben; man soll sich dann aber der wirklich guten und genauen Methoden bedienen und nicht Apparate zur Farbstoffmessung wählen, die mit Fehlerquellen aller Art behaftet sind (v. Noorden).[74]) Zur Orientierung am Krankenbette, zur Beurteilung des Grades der Hämoglobinarmut und zur Feststellung der fortschreitenden Hämoglobinverarmung oder Hämoglobinanreicherung des Blutes im einzelnen Falle giebt aber die Bestimmung des specifischen Gewichts genügenden Anhalt. Man bediene sich dabei der Tabelle*) von Hammerschlag (cf. oben) oder von Schmaltz und sei überzeugt, dass man durch directe Bestimmung des Hämoglobins mit Hilfe einer der gangbaren bequemeren Messverfahren (Fleischl, Gowers etc.) der Wahrheit nicht näher gekommen wäre. Diese Empfehlung hat zunächst nur für die Chlorose Giltigkeit, weil für diese Krankheit festgestellt ist, dass der für das specifische Gewicht gleichfalls wichtige Trockengehalt des Serums wenig oder gar nicht von der Norm abweicht (cf. S. 43). Nur in den allerschwersten Fällen leidet der Eiweissgehalt des Serums (E. Grawitz),[30]) und dann wird natürlich das specifische Gewicht des Gesamtblutes geringere Werte für Hämoglobin vortäuschen, als thatsächlich vorhanden sind.

---

*) Neuerdings hat G. Dieballa die gleiche Frage ausführlich bearbeitet. „Arch. f. klin. Med.“, Band 57, S. 302, 1896.

Wie soeben angedeutet, kann man an Stelle des specifischen Gewichtes auch den Trockenrückstand des Gesamtblutes bestimmen. Denn bei der annähernden Constanz des Serumeiweisses und bei dem geringen Ausschlag, den eine Veränderung des Salzgehaltes mit sich bringt, ist die Verminderung des Trockenrückstandes auf Rechnung der Hämoglobinverarmung zu stellen. Das Verfahren ward in zielbewusster Weise zur Ermittlung des Hämoglobingehalts zuerst von mir angewendet; in der Dissertation von Lipman-Wulf[75]) sind einige der so gewonnenen Zahlen veröffentlicht. Genauer studiert und geprüft wurde die Methode von Stintzing und Gumprecht.[70]). Die Resultate stimmen, abgesehen von kleinen, praktisch kaum ins Gewicht fallenden Differenzen, mit dem zusammen, was die Bestimmung der specifischen Schwere lehrt. Stintzing und Gumprecht stellen für Chlorose folgende Vergleichstabelle auf (ich habe ihre sogenannten „relativen" Hämoglobinwerte auf den Procentgehalt umgerechnet, normal = 12·5% bei gesunden Weibern).

Trockengehalt	Hämoglobingehalt
12·5%	3·75— 5·00%
13·4%	5·00— 6·25%
15·8%	6·25— 7·50%
18·3%	7·50— 8·75%
18·8%	8·75—10·00%
19·0%	10·00—10·60%

Auch diese Zahlen gelten nur für Chlorose; bei anderen Anämien, die nebenher Eiweissverarmung des Serums bringen, ist der Trockenrückstand bei gleichem Hämoglobingehalt etwas geringer. Stintzing und Gumprecht konnten an lehrreichen Beispielen die schon früher bekannte Thatsache bestätigen, dass bei Heilung der Chlorose der Trockengehalt des Blutes, beziehungsweise sein Hämoglobingehalt, sehr viel schneller wachse als die Blutkörperchenzahl (cf. oben, S. 32).

Einige Zahlen mögen das Verhalten von specifischem Gewichte und von Trockenrückstand des Blutes bei Chlorose erläutern.

Das specifische Gewicht des Blutes schwankt bei gesunden Individuen zwischen 1055 und 1060, bei Frauen sich gewöhnlich nahe der unteren Grenze haltend. Bei chlorotischen Mädchen und Frauen fand:

Hammerschlag[68])	1035—1045·5
Lloyd Jones[76])	1035—1049
Schmaltz[69])	1030—1049
Hammerschlag[77])	1036—1052
Menicanti[78])	1034—1046

Der Trockenrückstand des Blutes beträgt nach Stintzing und Gumprecht bei gesunden Weibern 18·4—21·5%. Dieselben Autoren ver-

zeichnen bei Chlorose (13 Fälle) auf der Höhe der Erkrankung 8 Mal Werte zwischen 11·7 und 16·0 %, 5 Mal Werte zwischen 16·0 und 19·4 %. Bei E. Grawitz[79]) finden wir Werte zwischen 13·8 und 16·2 %. Meine eigenen Notizen aus den Jahren 1889—1892, sich meist auf sehr schwere Fälle beziehend, lauten 7 Mal 11·0—13·0 %, 4 Mal 13·1—16·0 %. Maxon[80]) verfügte über 11 Beobachtungen; der Trockengehalt schwankte zwischen 11·4 und 17·5 %.

b) Die Concentration des Serums, die für die Beurteilung der soeben geschilderten Verhältnisse nicht ohne Bedeutung ist (cf. oben), ward namentlich von Bequerel und Rodier und von Hammerschlag studiert. Als normal sind für das specifische Gewicht Werte zwischen 1028 und 1032 zu betrachten. Bequerel und Rodier[81]) geben als Mittelwert bei Chlorose 1028·1 an; Hammerschlag[77]) verzeichnet in 30 Fällen niemals weniger als 1027 und niemals mehr als 1032. Die häufigst wiederkehrenden Zahlen sind 1029 und 1030. Lloyd Jones*) und E. Grawitz machen durchaus entsprechende Angaben; doch fügt Grawitz[30]) hinzu, dass in sehr schweren Fällen von Chlorose auch das Serum in Mitleidenschaft gezogen werde und an Eiweiss (beziehungsweise Trockengehalt und specifischem Gewicht) verliere. Er erwähnt z. B. zwei Fälle mit 7·28 und 7·60 % Trockenrückstand des Serums (gegenüber circa 10 % normal). Offenbar handelte es sich gleichzeitig um schlechten Ernährungszustand; denn als die Kost reichlicher wurde und Gewichtszunahme erfolgte, stieg die Concentration des Serums schnell zur normalen Höhe, lange bevor der Hämoglobingehalt des Blutes entsprechenden Zuwachs erfahren hatte.

c) Den Untersuchungen von v. Limbeck und F. Pick[82]) verdanken wir einige Angaben über das Mischungsverhältnis der Eiweisskörper im Serum. Im ersten Falle entfielen 34·53 %, im zweiten Falle 38·3 % auf Globulin; der grössere Rest war Albumin. Dieselben Zahlen finden sich in der Tabelle, welche die Autoren über die Zusammensetzung des normalen Serums mitteilen; häufiger freilich weist die Normaltabelle etwas geringeren Gehalt an Globulinen auf.

In Becquerel und Rodier's Analysen[81]) ergab sich grosser Reichtum des chlorotischen Blutes an Fibrin; sie verzeichnen 3 % Fibrin, während das Normalblut nur 1·9—2·2 % enthielt. Weder die einen noch die anderen Untersuchungen sind bis jetzt für die Beurteilung des chlorotischen Processes fruchtbar geworden.

d) Schliesslich sind noch zur Charakterisirung des Serums die wenigen Versuche über seinen isotonischen Wert zu berichten. Nur zwei

---

*) Lloyd Jones[76]) bezeichnet als normalen Durchschnittswert für das specifische Gewicht des Blutes bei Mädchen unter 15 Jahren 1027·1, über 15 Jahren 1028·1; bei Chlorose fand er 1025·5—1029·0, im Mittel 1027·3, also annähernd normalen Wert.

Beobachtungen v. Limbeck's[83]) liegen vor. Er fand die Isotonie der Blutkörperchen, beziehungsweise des Plasmas = 0·38 und 0·4 % Kochsalz (normal nach v. Limbeck 0·44—0·48 %).

e) Mineralstoffe. Von den im Blute vorkommenden Mineralstoffen hat natürlich das Eisen, als Bestandteil des Hämoglobins, die regste Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Die ältesten und bis heute wichtigsten Analysen sind von Bequerel und Rodier[84]) angestellt. Gegenüber dem Normalwert von 0·486—0·575 % ergab sich bei sechs chlorotischen Personen im Mittel nur 0·319 % Eisen.

Die Lehre von der Eisenverarmung des chlorotischen Blutes hat seitdem zu Recht bestanden. Erst in der jüngsten Zeit haben sich Widersprüche gemeldet. Biernacki[85]) fand nämlich in sechs Fällen von Chlorose den Eisengehalt des Blutes entweder gar nicht oder doch nicht in dem Grade vermindert, wie man nach Maassgabe der Hämoglobinometrie erwarten sollte. Er lässt sich zu dem Schlusse drängen, dass die Hämoglobinverarmung gar nicht das wesentliche chemische Merkmal des chlorotischen Blutes sei; vielmehr könne die Blutkörperchensubstanz sogar abnorm reich an Eisen und Hämoglobin sein; die blasse Farbe des Blutes werde von der Abnahme anderer Farbstoffe mitbedingt und seine geringe Concentration durch verminderten Eiweissgehalt der Körperchen genügend erklärt. Obwohl die Abhandlung Biernacki's den Eindruck sorgfältiger Arbeit macht, wird man ihren Ergebnissen gegenüber sich noch abwartend und skeptisch zu verhalten haben; sie widerspricht allen bisherigen Erfahrungen über Blutchemie.

Von den übrigen Aschenbestandteilen des Blutes interessieren uns besonders Chlor, beziehungsweise Kochsalz, Kali und Phosphorsäure. Leider genügen die bisherigen Untersuchungen nicht, ein vollkommen klares Bild über die quantitativen Verschiebungen dieser Substanzen auf der Höhe und während des Verlaufs der Chlorose zu ermöglichen. An Widersprüchen fehlt es nicht, die auf Grund des vorhandenen Materials kaum gelöst werden können. Man darf auch nicht alle Aschenanalysen des Blutes ohne weiteres auf Treu und Glauben hinnehmen; denn sie gehören zu den difficilsten chemischen Arbeiten, denen nur wenige Aerzte gewachsen sein dürften.

A priori lässt sich annehmen, dass diejenigen Salze, welche hauptsächlich in den rothen Zellen vertreten sind, bei Chlorose in verminderter Menge, die vorzugsweise im Serum befindlichen Salze dagegen in normaler oder sogar relativ gesteigerter Menge gefunden werden. Doch ist der Schluss nicht zwingend, da z. B. die Phosphate der rothen Körperchen sich auch vollkommen unabhängig von ihrem Hämoglobingehalt vermehren oder vermindern könnten. Ohne auf Erörterungen über die Trag-

weite der Beobachtungen einzugehen, stelle ich das bisher gewonnene Material zusammen.

Bequerel und Rodier:[84])

	Gesamtblut beim Gesunden	Gesamtblut bei Chlorose
Kochsalz	0·35—4·00% (Mittel = 0·390%)	0·310%
Phosphate	0·25—0·65% (Mittel = 0·354%)	0·441% (Mittel)

Biernacki:[85])

	Gesamtblut beim Gesunden	Gesamtblut bei Chlorose
Kochsalz . . .	0·441—0·468%	0·479, 0·437, 0·427, 0·474, 0·474, 0·532%
Kali	0·160—0·174%	0·127, 0·128, 0·120, 0·104, 0·125, 0·061%
Phosphorsäure .	0·0729%	0·056%

Die einzelnen Zahlen sind nach dem Grade der Hämoglobinarmut geordnet. Die fünf ersten Werte für Kochsalz und Kali und ebenso der vereinzelte Wert für Phosphorsäure gehören mittleren Graden von Anämie zu (Hämoglobin um die Hälfte bis ein Drittel vermindert). Im sechsten Falle war das Hämoglobin auf ein Viertel des Normalwertes herabgesetzt.

v. Moraczewski:[86])

	Gesamtblut bei Chlorose
Chlor	0·2605, 0·2910, 0·2340, 0·293%
Phosphor	0·0466, 0·0753, 0·0816, 0·036%

Als normal bezeichnet v. Moraczewski einen Chlorgehalt von 0·1 bis 0·2% und einen Phosphorgehalt von 0·1%. Er fand also im chlorotischen Blute den Phosphor vermindert, das Chlor vermehrt.

Mein Assistent, Dr. Pickardt, traf bei einer Chlorotischen folgende Verhältnisse:

Das Blut: Trockenrückstand = 13·9%,
Hämoglobin, aus dem Trockenrückstand berechnet, = 5·8%,
Hämoglobin, colorimetrisch bestimmt, = 5·6%,
Chlor = 0·324%,
Blutkörperchen = 3,800.000.

Der Urin enthielt zur Zeit der Blutentnahme 0·42% Chlor. Sein Gehalt schwankte zwischen 0·42% und 0·49% Chlor; bei freigewählter Salzzufuhr betrug die Tagesmenge des Harnchlors: 9·2 *g*, 6·15 *g*, 8·84 *g*. An dem letzten Tage wurde das Blut entnommen.

f) Ueber die Alkalescenz des chlorotischen Blutes sind viele Untersuchungen ausgeführt. Verlässliche Zahlen sind aber um so weniger zu erwarten, als die üblichen Methoden der Alkalescenzbestimmung recht unsichere Resultate gewähren. Die ersten Angaben stammen von de Renzi;[87]) er berichtet über mässige Verringerung der Alkalescenz. Im

gleichen Sinne fielen die Untersuchungen von v. Jaksch[88]) aus. Ihnen widersprechen die Analysen von Gräber;[89]) er fand Erhöhung der Blutalkalescenz, und zwar mit den gleichen Methoden, die v. Jaksch benützte. Peiper[90]) und W. H. Rumpf[91]) treten für Gräber ein. Die Stellung des letztgenannten Autors ist umsomehr hervorzuheben, als er die Alkalescenzerhöhung als eine wesentliche und die Krankheit von anderen Formen der Anämie grundsätzlich trennende Eigenschaft des chlorotischen Blutes bezeichnet; er nimmt sie mit auf in die Definition der Krankheit: „die Chlorose erweist sich durch den übernormalen Alkalescenzgrad des Blutes als eine chemische Störung des Plasmas, welche mit Alterationen der Form, Grösse und Färbekraft der rothen Blutkörperchen einhergeht". Bei Drouin[92]) findet sich ein Fall mit erhöhter und ein solcher mit verminderter Alkalescenz. Fr. Kraus[93]) untersuchte den CO_2-Gehalt des venösen Blutes (Methode der Alkalescenzbestimmung von H. Meyer). Da die Werte im Bereiche des Normalen lagen (36·97 und 37·01 Volumprocente CO_2), spricht er Bedenken gegen die Lehre Gräber's aus. Gleichfalls normale Alkalescenzwerte erhielten mit anderen Methoden v. Limbeck und Steindler.[94])

Ich kann mich auf eine Discussion der widersprechenden Resultate nicht einlassen, denn inzwischen haben die wichtigen Arbeiten von A. Loewy[95]) der Wertschätzung dieser und ähnlicher Alkalescenzbestimmungen Abbruch gethan. Loewy konnte die principielle Unzulässigkeit aller Methoden darthun, die mit deckfarbenem Blute arbeiten; er führte den Nachweis, warum sie widersprechende Resultate zeitigen mussten. Es bleiben nach A. Loewy's experimentell-kritischen Studien nur zwei brauchbare Methoden übrig:

1. Die Bestimmung des Kohlensäuregehalts des Blutes (bei Chlorose nur von Fr. Kraus benützt). Wir erfahren durch sie freilich nicht das geringste über die Gesamtalkalescenz des Blutes oder des Serums, aber doch etwas über einen in bestimmter Richtung physiologisch wirksamen Teil derselben, nämlich über den Teil, der für den Ablauf des Gaswechsels von Bedeutung ist.

2. Titration des lackfarbenen Blutes. Dieses Verfahren ergiebt ausser dem als Kohlensäureträger wirksamen Alkali noch eine gewisse Menge eines anderen Alkali, über dessen Function und Anordnung noch nichts bekannt ist. Die Alkalescenzwerte des lackfarbenen Blutes sind weit höher, als man sie früher am deckfarbenen Blute erhielt. Bei gesunden Personen fand Loewy: 100 *gr* Blut = 447—509 *mgr* NaHO. Unter den Patienten meiner Krankenabteilung, die A. Loewy[96]) auf meine Veranlassung untersuchte, befand sich auch ein Mädchen mit Chlorose. Auf der Höhe der Krankheit war der Alkalescenzwert = 662·3 *mgr*, im gebesserten Zustande = 541·8 *mgr* NaHO für 100 *gr* Blut. Andere Untersuchungen

sind mit Hilfe der jetzt allein zulässigen Titrationsmethode von Loewy noch nicht ausgeführt.

4. Rückblick.

Ueberschaut man den Inhalt des Capitels, so wird das Eingangs gefällte Urteil nicht zu hart erscheinen: eine Unsumme fleissiger Arbeit ward im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte auf die Untersuchung des chlorotischen Blutes verwendet, und doch sind wir in der Gewinnung sichergestellter bedeutungsvoller Thatsachen kaum weiter gekommen. Es ist zu hoffen, dass die Anregungen, die sich aus dem bunten Gewirr von locker verknüpften Einzeluntersuchungen ergeben, systematische und wohlüberlegte Forschungen nach sich ziehen werden.

Ich stelle zum Schlusse das Wichtigste zusammen. Ueber das chlorotische Blut lässt sich jetzt Folgendes sagen:

Constant ist die Verminderung des procentischen Hämoglobingehaltes. Sie ist nach dem Urteil aller Autoren stärker ausgeprägt, als die Verminderung der Blutkörperchenzahl. Manche gehen so weit, die Verminderung der letzteren für reine Fälle von Chlorose überhaupt zu leugnen. Hierin liegt zweifellos Uebertreibung; nichts berechtigt, jene häufigen Fälle von klinisch sicher diagnosticierter Chlorose, wo auch die Blutkörperchenzahl vermindert ist, einfach deshalb auszuschalten und als unreine Fälle zu bezeichnen, weil der von Duncan-Gräber als typisch geschilderte Blutbefund nicht zu erheben sei. Einstweilen sind die Bedingungen, die neben der Hämoglobinverarmung eine Verminderung der Körperchen schaffen, noch nicht genügend festgestellt.

Constant sind in allen schweren Fällen ungleiche Färbekraft und ungleiche Formen der rothen Körperchen; constant ist — wenigstens in schweren Fällen — ferner das Auftreten von Normoblasten, bald in grösserer, bald in kleinerer Zahl. Hierin gleichen schwere Formen von Chlorose allen sonstigen schweren Anämien.

Das Verhalten der weissen Blutkörperchen ist in allen wesentlichen Punkten normal; dadurch unterscheidet sich das chlorotische Blut von vielen anderen Formen der Anämie.

Der Trockenrückstand des Blutes und sein specifisches Gewicht sinken dem Verlust an Hämoglobin annähernd parallel, so dass aus dem Verhalten dieser Factoren ein Rückschluss auf den Hämoglobingehalt gestattet ist. Die Serumdichte sinkt in reinen Fällen von Chlorose nicht.

Von den Mineralstoffen des Blutes erleidet das Eisen eine dem Hämoglobinverlust entsprechende Verminderung. Was über andere Mineralstoffe bekannt geworden, ist so ungenügend und so widersprechend, dass man weder für die Deutung, noch für die Diagnose des chlorotischen Processes irgend einen Schluss ableiten kann.

B) Das Gefässystem.

Von allen Organsystemen bietet der Gefässapparat bei Chlorose am häufigsten Veränderungen dar. Einige derselben gehören zu den regelmässigsten Symptomen der Krankheit.

1. Hypoplasie des Gefässystems.

Man ist so weit gegangen, die Chlorose in enge ätiologische Beziehung zu pathologisch-anatomischen Veränderungen des Gefässapparates zu bringen. Nachdem Rokitansky[97]) zuerst darauf hingewiesen, dass bei Weibern mit hypoplastischer Entwicklung des Gefässystems und der Genitalien häufig ein dauernder und kaum heilbarer chlorotischer Zustand gefunden werde, hat sich namentlich R. Virchow[1]) eingehend mit dieser Frage beschäftigt. Er teilte den Obductionsbefund einiger Fälle mit, wo die Section Enge und Dünnwandigkeit der Aorta und andere Entwicklungsstörungen des Arterienapparates ergeben hatte. Seit Virchow's viel citirter Arbeit ist nicht viel Neues über diesen Gegenstand bekannt geworden; vor allem ward niemals wieder ein umfangreiches Obductionsmaterial veröffentlicht. Einzelne bestätigende Angaben blieben aber nicht aus. Ich erwähne die Fälle von Gilly,[98]) Tissier,[99]) einen Fall von Kockel.[100]) In anderen Obductionsberichten ist nichts von Enge des Aortensystems erwähnt, z. B. bei Bollinger,[101]) Rendu,[102]) in einem zweiten Falle von Kockel.

Man ist über Virchow's eigene Sätze hinausgegangen, wenn später — angeblich auf die Autorität Virchow's hin — die Sache so dargestellt wurde, als ob der Chlorose immer angeborene Enge der Aorta und andere Gefässhypoplasien zu Grunde lägen. Die einfache klinische Ueberlegung, dass die Enge des Aortensystems ein dauernder, unheilbarer Zustand sei, während die Chlorose doch eine vorübergehende und in den weitaus meisten Fällen leicht heilbare Krankheit ist, hätte vor dem Irrtum bewahren können. Ehe wir die Enge des Aortensystems als anatomische Ursache der Chlorose hinnehmen dürften, müsste durch gemeinsame und sorgfältig sichtende Arbeit von Seiten der Klinik und von Seiten der pathologischen Anatomie neues umfangreiches Material herbeigeschafft werden. Sowohl unter den von Virchow, wie auch unter den von Anderen veröffentlichten Fällen (z. B. Lewinski[103]) sind manche, deren Einstellung unter den Begriff der Chlorose nicht ohne Bedenken möglich ist. Nur so viel geht aus dem bisherigen klinischen und anatomischen Material hervor, dass angeborene oder in der Kindheit erworbene Enge des Aortensystems bei Knaben und Mädchen in dem reifenden Körper einen Krankheitszustand ver-

anlassen kann, welcher der Chlorose einigermaassen ähnlich ist. In der Regel handelt es sich um Individuen, die in der allgemeinen Entwicklung des Körpers, vor allem in dem Ausbau des Knochensystems und der Musculatur, zurückgeblieben sind. Bei Mädchen häufiger als bei Knaben findet sich daneben Verkümmerung der Geschlechtsorgane, worauf schon Rokitansky mit Nachdruck hinwies. Blässe der Haut, durchscheinende Beschaffenheit derselben, verzögerte Menstruation, Herzklopfen und Luftmangel bei körperlichen Anstrengungen, oftmals auch Herzgeräusche, tragen dazu bei, die Aehnlichkeit mit Chlorose zu vervollständigen. Nicht minder irreleitend ist der Umstand, dass die eigentlichen Beschwerden der Patienten erst in den Entwicklungsjahren beginnen oder doch zu der Zeit, wo ein grösseres Maass von körperlichen Leistungen gefordert wird — im allgemeinen also in den gleichen Lebensaltern, die zur echten Chlorose veranlagt sind. Diese Formen von Anämie, Herz- und Muskelschwäche sind in der That unheilbar und ziehen sich von Jahr zu Jahr, von Jahrzehnt zu Jahrzehnt hin. Viele erliegen in der Jugend mit ihrem schwächlichen Körper diesen oder jenen Schädlichkeiten und kommen dann als „Chlorose mit Verengerung des Aortensystems“ auf den Obductionstisch, andere entgehen den Gefahren complicierender Krankheit und der Ueberanstrengung des Herzens und erreichen trotz der Gefässanomalie ein hohes Alter. Ich verweise betreffs des Schicksals solcher Individuen auf die ausgezeichnete Schilderung, die Fräntzel[104]) von den Folgen der Gefässhypoplasie gegeben hat.

Einen lehrreichen Fall möchte ich nicht versäumen hier kurz zu schildern.

Das junge Mädchen war bis zum 15. Lebensjahr völlig gesund gewesen, jedoch schon als Kind von etwas schwächlichem Körperbau, schonungsbedürftig und von blasser Hautfarbe. Im 16. Jahr bekam sie beim Tennisspiel eine Ohnmacht, seitdem litt sie öfters an Herzklopfen, wurde blasser. Die Menstruation hatte sich noch nicht eingestellt. Sie erhielt viel Eisen, später Roncegnowasser und wurde im 17. Lebensjahr in ein Stahlbad geschickt. Weder die Blässe der Haut, noch die Neigung zu Herzklopfen und Luftmangel besserten sich. Zur Entscheidung der Frage, welches Stahlbad in diesem hartnäckigen Falle von Chlorose jetzt angezeigt sei, wurde ich vom Hausarzt consultirt. Da Herz und Lunge gesund erschienen, der Urin stets eiweissfrei war, die äusseren Lebensverhältnisse und Lebensgewohnheiten den Gedanken an ungünstige Beeinflussung von dieser Seite gar nicht aufkommen liessen, war an der Diagnose „reine Chlorose“ bis dahin kein Zweifel laut geworden. Ich traf ein hoch aufgeschossenes Mädchen, das Fettpolster war entsprechend der ausgesucht nahrhaften Beköstigung stark entwickelt, die Musculatur dagegen recht dürftig. Die Haut war sehr blass, durchscheinend, an den Fingerspitzen mit cyanotischer Tönung, die Nägel sehr dünn, splitterig. Die Brüste, schwach entwickelt, bestanden ganz aus Fettgewebe, von Drüsensubstanz liess sich nichts fühlen; die Warzen waren nicht grösser als bei Kindern von zehn Jahren. Das Herz, nach links nicht vergrössert, bot einen starken, hebenden Spitzenstoss dar; nach rechts ging die Dämpfung bis zur Mitte des Brustbeins. Neben reinen

Tönen waren an allen Orten systolische Geräusche, besonders laut über der Art. pulmon. Am Hals kein Venenrauschen bei gerader Haltung des Kopfes. Der Puls der Art. rad. war rechts von mittlerer Grösse, links erheblich kleiner. Umhergehen in der Stube mit schnellem Schritt brachte Beschleunigung des Pulses von 80 auf 96 Schläge. Das Mädchen, obwohl jetzt im 18. Jahre stehend, war noch nicht menstruiert. Von Schamhaaren war kaum ein Flaum vorhanden, die äusseren Genitalien waren in kindlichem Zustand. Dass man es hier nicht mit echter Chlorose, sondern mit zurückgebliebener Entwicklung, nach Art der von Rokitansky beschriebenen Fälle zu thun hatte, lag auf der Hand. Als ich am nächsten Tage das Blut untersuchte, ergab sich ein specifisches Gewicht von 1052 und ein Gehalt von 4,900.000 Blutkörperchen im Cubikmillimeter. Trotz des hochgradig anämischen Aussehens entsprach also auch der Blutbefund nicht im entferntesten der echten Chlorose. Ueber den weiteren Verlauf ist zu bemerken, dass das Mädchen zwar von einem längeren Aufenthalt an der See einige Kräftigung des Körpers davontrug, im übrigen aber im Laufe von zwei Jahren, trotz wiederholter Eisencuren, ebenso schwächlich und unentwickelt geblieben ist wie früher.

Wenn man Fälle wie den soeben geschilderten in die Rubrik Chlorose einreihen will, so mag die Virchow'sche Lehre wohl auch fernerhin noch manche Bestätigung erfahren. Ich halte das aber vom klinischen Standpunkt aus für gänzlich unzulässig. Es wird nicht schwer sein, wo die Aufmerksamkeit darauf gerichtet ist, die Fälle reiner Chlorose von denen gehemmter Entwicklung diagnostisch zu sondern.

Wenn wir zugeben, dass bei Enge des Aortensystems sich Krankheitsbilder entwickeln können, die der echten Chlorose ähnlich sehen und bei ungenauer Prüfung die Verwechslung mit ihr veranlassen, und wenn wir ferner einräumen, dass Individuen mit hypoplastischem Gefässapparat zur Chlorose ebenso wie zu anderen Erkrankungen besonders disponiert sind, und wenn wir schliesslich anerkennen, dass nicht selten mangelhafte Veranlagung der blutbildenden Organe mit mangelhafter Veranlagung des Gefässapparates bei demselben Individuum vereint sind, so scheint mir die äusserste Grenze erreicht, bis zu der die Klinik dem einseitig pathologisch-anatomischen Standpunkt sich nähern darf.

Wir verlassen die pathologisch-anatomischen Erörterungen und wenden uns den krankhaften Veränderungen der Circulationsorgane zu, die im Leben beobachtet werden.

2. Das Herz.

a) Herzklopfen. Fast alle Chlorotischen klagen über Herzklopfen; doch sind Grad und Art des Herzklopfens sehr verschieden. Nicht immer ist ein Parallelismus zwischen Herzklopfen und Anämie vorhanden.

Am häufigsten ist das von körperlichen Anstrengungen abhängige Herzklopfen. In der Ruhe nicht vorhanden, macht es sich geltend, sobald hastige und grössere Muskelmassen beteiligende Bewegungen ausgeführt werden, z. B. beim Treppensteigen. Beschleunigte

und tiefere Athmung gesellt sich regelmässig hinzu. Untersucht man jetzt Puls und Herz, so zeigen sich die Schlagfolge vermehrt und die Kraft des Herzstosses vergrössert; es handelt sich also nicht nur um ein subjectives Gefühl von Herzklopfen, wie uns neurasthenische und hypochondrische Personen so häufig klagen, ohne dass die Untersuchung ein entsprechendes Resultat gäbe. Die Erregung der Herzaction verschwindet nicht sofort nach Ueberwindung der körperlichen Anstrengung, sondern dauert in der Regel mehrere Minuten oder sogar $^1/_4$ Stunde an. Während dieser Zeit wechseln Grösse und Häufigkeit des Pulses unter dem tastenden Finger; doch findet sich nur selten echte Arhythmie, meist nur periodenweises Auf- und Abschwellen der Pulszahl. Die Pulswelle ist während des Herzklopfens gross, schleudernd, dikrot, seltener klein. Die hier beschriebene Form des Herzklopfens ist die einzige, die in Bezug auf Intensität und Häufigkeit dem Grad der Anämie einigermaassen parallel geht, sowohl im einzelnen Falle wie auch beim Vergleich verschiedener Personen. Obwohl vorhanden, wird das Herzklopfen nicht immer gleich unangenehm empfunden: manche Chlorotische achten gar nicht darauf, bei anderen steht es im Vordergrund der Klagen; viele fühlen das Herzklopfen nur, wenn sie Zeit zur Selbstbeobachtung haben; bei seelischen Erregungen und Ablenkung der Aufmerksamkeit vergessen sie es gleichsam. So kommt es, dass ein chlorotisches Mädchen am Morgen oft nicht einen Treppenabsatz ohne das lästige Gefühl des Herzklopfens steigen kann, am Abend aber trotz desselben und ohne ihm Beachtung zu schenken Stunden lang tanzt.

Die Beschleunigung und Verstärkung der Herzaction, ebenso wie die Erregung der Athmung sind eine natürliche Folge der Anämie. Sie sind zu deuten als compensatorische Factoren für die Hämoglobinverarmung des Blutes. Das hämoglobinärmere Blut kann auf seinem Wege durch die Lungen nicht so viel O_2 aufnehmen und zu den O_2-gierigen Zellen tragen wie normal. Im Augenblick gesteigerten O_2-Bedarfs (bei Muskelanstrengung) müssen Hilfskräfte in die Bresche treten, um das erforderliche O_2-Quantum mit herbeizuschaffen. Sie bestehen in gesteigerter Athem- und Herzarbeit und bewirken zusammen, dass das Blut in schnellerem Strome die Lungencapillaren durcheilt und in der Zeiteinheit mehr Blut mit mehr Luft in Gasaustausch tritt. Es handelt sich also um nützliche Vorgänge, welche die in der Blutbeschaffenheit liegenden Schwierigkeiten der O_2-Gewinnung ausgleichen.

Ausser dem soeben beschriebenen, gleichsam compensatorischen Herzklopfen giebt es bei Chlorotischen häufig noch eine zweite Form, das nervöse Herzklopfen, das auftritt ohne von körperlichen Anstrengungen hervorgerufen und begründet zu sein. Es findet sich bei weitem nicht immer, sondern zeichnet nur einzelne Fälle aus, meist neuropathisch

beanlagte, nervöse Personen betreffend. Dieses Herzklopfen kommt mehr in Anfällen, die Minuten bis Viertelstunden lang dauern und die Frequenz des Pulses bis zum Doppelten und mehr erheben. Andere Male dauert es noch kürzer, nur Teile einer Minute, tritt dafür aber um so häufiger auf, z. B. begleitet es den Wechsel der Gedanken und Empfindungen. Oft wird auch über starkes Herzklopfen geklagt, ohne dass die objective Untersuchung eine wesentliche Beschleunigung oder Verstärkung der Herzaction feststellt. Das nervöse Herzklopfen kann von Kurzathmigkeit begleitet sein, doch tritt sie niemals so stark in den Vordergrund wie beim compensatorischen Herzklopfen, wenn auch das Gefühl des Luftmangels und der Beklemmung recht ausgesprochen ist.

Als dritte Form ist die andauernde Beschleunigung der Herzaction zu erwähnen. Ich bin ihr vor allem bei sehr acuten Fällen von Chlorose begegnet, ferner bei Chlorotischen, deren Gesamtkrankheitsbild ein recht schweres war. Man findet zu jeder Zeit, mag man die Patientin im Stehen oder Liegen, im Wachen oder Schlafen untersuchen, hohe Pulszahlen: 100—110 und mehr. Die Pulswelle ist gross und steil. Oefters wird man in diesen Fällen die gleichzeitige Gegenwart anderer Symptome feststellen können, die auf Complication mit rudimentärer oder wohlausgeprägter Basedow'sche Krankheit hindeuten: Vergrösserung der Schilddrüse, Neigung zu Schweiss, Zittern, Abmagerung. Diese Gruppe von Erscheinungen begleitet die Chlorose manchmal von Anfang bis zum Ende, oder sie schiebt sich nur vorübergehend auf einige Tage oder einige Wochen in den Verlauf ein.

Ich lasse eine kleine Tabelle über die Pulsfrequenz in 214 Fällen von Chlorose folgen. Es sind die Werte verzeichnet, die auf der Höhe der Krankheit bei regelmässiger, täglich zweimaliger Untersuchung und bei ruhigem Verhalten der Patientinnen gezählt wurden.

Die Pulszahl schwankte zwischen	60	und	70	in	3	Fällen
„ „ „ „	60	„	80	„	9	„
„ „ „ „	70	„	80	„	27	„
„ „ „ „	70	„	90	„	24	„
„ „ „ „	80	„	90	„	49	„
„ „ „ „	80	„	100	„	53	„
„ „ „ „	90	„	100	„	14	„
„ „ „ „	90	„	110	„	5	„
„ „ „ „	100	„	120	„	4	„
„ „ „ „	110	„	120	„	6	„
tachykardische Anfälle mit Pulsen „	130	„	160			
kamen vor				„	20	„

b) Herzgeräusche und Herzdämpfung. Die objective Untersuchung des Herzens ergiebt nur in den leichteren Fällen durchaus normalen Befund. Bei höheren Graden von Bleichsucht werden systolische, blasende Geräusche kaum jemals fehlen; weniger häufig, aber keineswegs selten trifft man die Herzdämpfung vergrössert. Ueber diese Thatsachen herrscht weder Zweifel noch Uneinigkeit. Sie gehören seit den Kinderjahren der Auscultations- und Percussionslehre zu deren gesichertsten Ergebnissen und lassen sich jederzeit wieder von neuem feststellen.

Ueber die Bedeutung der Thatsachen gehen die Meinungen aber weit auseinander.

Am schwierigsten und umstrittensten ist die Erklärung der Geräusche. Sie gleichen in vieler Beziehung den Geräuschen bei Mitralinsufficienz; sie haben wie diese ihre grösste Intensität an der Herzspitze und über der Auscultationsstelle der Arteria pulmonalis; die ersten Töne können daneben erhalten sein oder fehlen. Ueber der Aorta und der dreizipfeligen Klappe sind die Geräusche in der Regel leiser oder fehlen ganz. Doch giebt es auch Fälle, in denen sie hier am besten gehört werden. Von den systolischen Geräuschen des Mitralklappenfehlers unterscheiden sie sich manchmal durch eine gewisse Launenhaftigkeit; sie sind nicht immer gleich stark. Die Lehrer der physikalischen Diagnostik machen diese Erfahrung oft; man kann nicht sicher darauf rechnen, dass anämische Geräusche, die heute gut zu hören sind, auch morgen noch ein günstiges Demonstrationsobject abgeben werden. Mit der Heilung der Chlorose verschwinden die Geräusche oder sie überdauern die Krankheit noch um geraume Zeit. Selten sind diastolische anämische Geräusche am Herzen.

Ueber die Häufigkeit der Geräusche belehren folgende Zusammenstellungen:

Eichhorst[105]) (38 Fälle) und v. Noorden (197 Fälle):

	Eichhorst	v. Noorden
I. systolisches Geräusch nur an der Herzspitze	5 Male	40 Male
„ „ „ „ „ Pulmonalis	2 „	12 „
„ „ „ „ „ Tricuspidalis	2 „	— „
„ „ „ „ „ Aorta	— „	1 „
II. systolisches Geräusch über zwei Klappen:		
Mitralis und Tricuspidalis	2 „	— „
Mitralis und Pulmonalis	3 „	24 „
Tricuspidalis und Pulmonalis	4 „	2 „
Pulmonalis und Aorta	1 „	6 „
Mitralis und Aorta	— „	5 „
III. systolisches Geräusch über drei Klappen:		
Mitralis, Tricuspidalis, Pulmonalis	8 „	2 „
Tricuspidalis, Pulmonalis, Aorta	2 „	— „
Mitralis, Pulmonalis, Aorta	— „	23 „

	Eichhorst	v. Noorden
IV. systolisches Geräusch über vier Klappen . . .	9 Male	52 Male
V. reine Töne an allen Ostien	? „	30 „

Die Geräusche waren am lautesten:

	Eichhorst	v. Noorden
über der Spitze	9 Male	76 Male
„ „ Pulmonalis	21 „	62 „
„ „ Tricuspidalis . . .	8 „	— „
„ „ Aorta	— „	7 „
ohne Angabe	— „	22 „

Statistik von Barrs:[106])

Bei 115 von 205 Chlorotischen hörte man am Herzen Geräusche:

nur an der Herzbasis	56 Male
„ „ „ Herzspitze	13 „
an Herzbasis und Spitze	24 „
„ Basis, Spitze und am Rücken . .	22 „

Statistik von Coley:[107])

400 Chlorotische hatten sämtlich ein Geräusch über der Pulmonalis. Daneben hörte man:

ein Geräusch an der Spitze	278 Male
„ „ am linken Schulterblattwinkel . .	123 „

Zur Deutung der bei Chlorotischen vorkommenden systolischen Herzgeräusche stehen eine grosse Zahl von Hypothesen zur Auswahl. Ich erwähne einige, ohne sie zu besprechen:

In Folge ungenügender Contraction der Papillarmuskeln werden die Mitralklappen schlecht gespannt, so dass sie — obwohl schliessend — nicht in regelmässige Schwingungen eintreten können. Dann entsteht ein Geräusch statt eines Tones.

In Folge Erschlaffung und Erweiterung des linken Ventrikels und durch die schon erwähnte, ungenügende Contraction der Papillarmuskeln kommt es nicht zu vollständigem Schlusse der Mitralklappen; ein gewisser, wenn auch geringer Teil des Blutes regurgitiert, und dabei entsteht das Geräusch (also ebenso wie bei echter Mitralinsufficienz).

In Folge der schlechten Ernährung und der Schlaffheit des Herzmuskels contrahiert sich dieser nicht so kräftig und gleichmässig wie normal; es entsteht dann ein Muskelgeräusch an Stelle des Muskeltones.

In Folge von Erschlaffung des rechten Ventrikels kommt es zur Dehnung des Tricuspidal-Klappenringes und zu relativer Tricuspidal-Insufficienz. Die systolischen anämischen Geräusche sind hierauf zu beziehen.

In Folge von Druckverminderung in der Arteria Pulmonalis und von Erschlaffung ihrer Wand kommt es nicht zu starker systolischer An-

spannung. Die ungenügend gespannte Wand vibriert und giebt ein Geräusch statt eines Tones.

Der Druck in der Arteria Pulmonalis ist so gering, dass die Semilunarklappen sich schon im ersten Beginne der Ventrikelsystole öffnen, d. h. zu einer Zeit, wo sie noch geschlossen sein sollten (sogenannte Verschlusszeit des Ventrikels). Die Oeffnung ist aber nur spaltförmig, und es entsteht daher ein Stenosengeräusch.

Ich könnte noch weitere Erklärungsversuche anreihen. Wer die Lehr- und Handbücher der physikalischen Diagnostik durchblättert, wird finden, dass kaum zwei Autoren in der Deutung der anämischen Herzgeräusche übereinstimmen. Ich verweise auf die bekannten Handbücher und ferner auf die neuen, der Frage sich widmenden Specialarbeiten[108]) von Sehrwald, Bihler, Neukirch, Landerer, F. Reimers, Geigel, v. Leube. Bei Sehrwald und Bihler finden sich zahlreiche Literaturangaben.

Die Deutungen mögen im Einzelnen noch so interessant und geistreich, didaktisch noch so notwendig sein — von wirklicher Bedeutung ist aber nur die Frage, ob die Geräusche eine Mitralinsufficienz, beziehungsweise eine Regurgitation von Blut aus dem linken Ventrikel in den linken Vorhof anzeigen oder nicht. Hiergegen haben sich, mit seltenen Ausnahmen, von jeher alle in der Auscultationslehre maassgebenden Autoren ausgesprochen. Von den Kinderjahren der Auscultationslehre an bis zum heutigen Tage wird immer wieder mit vollem Rechte geltend gemacht: in der ungeheuren Mehrzahl von Chlorosefällen, wo man systolische Geräusche am Herzen hört, kommt es nicht zu den Folgeerscheinungen, die sich bei Mitralinsufficienz regelmässig einstellen. Bei einer Krankheit, die sich über viele Wochen und viele Monate hin erstreckt, würden die Folgeerscheinungen sicher nicht ausbleiben, wenn wirklich eine den Kreislauf schädigende Regurgitation von Blut stattfände.

Die Dinge liegen meines Erachtens so: systolische Geräusche bei einer Chlorotischen ermächtigen niemals zur Diagnose eines Herzklappenfehlers — mögen die Geräusche laut oder leise, kurz oder lang, weich oder rauh sein, mögen sie auf ein, zwei oder mehr Ostien sich verteilen, mögen sie an der Spitze oder an der Basis des Herzens überwiegen, mögen sie den ersten Ton ersetzen oder begleiten, mögen sie wechseln oder unveränderlich sein. Wenn wir bei Chlorotischen einen Herzklappenfehler (insbesondere eine Mitralinsufficienz) diagnosticieren, so hat dieses nicht auf Grund, sondern — ich möchte geradezu sagen — trotz der Geräusche zu geschehen. Man lässt für die Diagnose der Herzfehler bei Chlorotischen die systolischen Geräusche am besten vollständig aus dem Bereiche der Erwägungen.

Mitralinsufficienz kommt bei Chlorotischen sicher vor, aber doch nur in recht seltenen Fällen. Sie kann auf Endokarditis beruhen; dann haben

wir es aber mit einer von der Chlorose vollkommen unabhängigen Complication zu thun, die nur zufällig dasselbe Individuum befallen hat. Chlorose selbst bringt niemals Endokarditis. Die einzige Form von Mitralinsufficienz, die von der Chlorose abhängig sein kann, ist die sogenannte relative Schlussunfähigkeit der Klappen; sie entsteht bei starker Erschlaffung und Dehnung des linken Ventrikels; sie ist leicht zu diagnosticieren, denn man findet bei ihr eine starke Vergrösserung des Herzens, besonders Verlagerung der Herzspitze nach links und unten, und ferner einen sehr lauten zweiten Pulmonalton. Man hüte sich aber, Herzerweiterung zu diagnosticieren, wo es sich nur um Herzverlagerung handelt (cf. S. 57).

Die Zeichen der relativen Mitralinsufficienz sind häufig nur vorübergehend vorhanden. Ein solcher Fall sei hier kurz beschrieben:

Es handelte sich um ein 18jähriges Mädchen von normalem Körperbau, mit gut entwickelten Brüsten, mit normalen Sexualorganen, das seit einem Vierteljahr an Chlorose erkrankt war, nachdem sie vorher vollkommen gesund und kräftig gewesen. In den ersten acht Tagen der Beobachtung fanden sich laute, anämische Geräusche am Herzen, Vergrösserung der Herzdämpfung nach oben und rechts (cf. unten), Spitzenstoss im IV. Intercostalraum in der Papillarlinie. Beide Pulmonaltöne waren lauter als die entsprechenden Aortentöne. In der zweiten Woche der Beobachtung wuchs die Herzdämpfung ein wenig nach rechts und bedeutend nach links; der Spitzenstoss rückte bis $1^1/_2$ *cm* ausserhalb der Papillarlinie und wurde im V. Intercostalraum tastbar; die vorher langgezogenen weichen Geräusche an der Spitze und an der dritten linken Rippe wichen einem kürzeren und schärferen Blasen, der zweite Pulmonalton wurde auf Kosten des ersten Tones lauter; die Herzschlagfolge erhob sich um durchschnittlich 10—15 Schläge in der Minute (von 80—85 auf 90—100). Nach etwa zehn weiteren Tagen hatten sich diese Erscheinungen zurückgebildet, und der alte Zustand war wiedergekehrt. Ich habe die Patientin nach Abheilung der Chlorose öfters untersucht, ohne die geringsten pathologischen Auscultations- und Percussionsergebnisse zu finden. Es ist mir ausser Frage, dass eine vorübergehende, sogenannte functionelle Mitralinsufficienz eingetreten war, wahrscheinlich in Folge von Dehnung des linken Herzens.

Wenn ich auf Grund dieser und anderer Beobachtungen und in Uebereinstimmung mit Gerhardt, Leube, Jürgensen, Eichhorst u. A. betonen muss, dass im Verlaufe der Chlorose sich Schlussunfähigkeit der Mitralklappen entwickeln kann, so sind dieses doch sehr seltene Ausnahmen und die gewöhnlichen Veränderungen am Herzen der Chlorotischen rechtfertigen die Diagnose der Mitralinsufficienz keineswegs. Vor allem darf man nur mit Vorsicht das Verhalten der Herzdämpfung zur Stütze dieser Diagnose verwerten. In zahlreichen Fällen von Chlorose, namentlich wenn die Patientinnen längere Zeit bettlägerig waren, findet man Verbreiterung der Herzdämpfung nach rechts bis zur Mitte des Sternums, bis zu seinem rechten Rande oder sogar darüber hinaus. Diese Verbreiterung der Herzdämpfung als Zeichen von Herzerweiterung anzusprechen, ist aber nicht erlaubt. Denn, wie die genaue Untersuchung

ergiebt, steht auch der untere Rand der rechten Lunge höher als normal, und die Herzdämpfung beginnt schon an der dritten Rippe oder im dritten Intercostalraum. Mit anderen Worten: das Herz ist stärker als normal von Lunge entblösst; die Ursache liegt aber nicht darin, dass das Herz die Lunge zurückdrängte, sondern die Lungen haben sich vom Herzen zurückgezogen; die Lungen sind kleiner geworden. Die Retraction der Lungenränder dürfte wohl mit der oberflächlichen Athmung der Chlorotischen zusammenhängen; dafür spricht, dass man durch Athemgymnastik innerhalb weniger Tage tieferen Stand der unteren Lungenränder und Verkleinerung der Herzdämpfung erzielt. Aus der stärkeren Entblössung des Herzens von Lunge wird auch ein häufiges Auscultationsphänomen verständlich. Nicht selten sind bei Chlorotischen der erste und der zweite Pulmonalton gleichzeitig abnorm laut, zum Unterschied von Mitralfehlern, die nur auf den zweiten Ton verstärkend einwirken. Bei Chlorose kommt die Erscheinung dadurch zu Stande, dass bei Retraction der Lungen die Pulmonalarterie relativ stärker von lufthaltigem Gewebe entblösst wird als die Aorta, deren Töne zum Vergleich dienen. Die Freilegung des Conus arteriosus art. pulm. kann so bedeutend sein, dass man im dritten und selbst noch im zweiten linken Intercostalraum lebhafte Pulsation sieht und fühlt. Doch nicht nur Dilatation und Hypertrophie des rechten, sondern auch Vergrösserung des linken Ventrikels wird durch die Retraction der Lungenränder vorgetäuscht. Denn die Herzspitze rückt nach aussen, aber — wohl gemerkt — nicht nach unten, sondern nach oben. Man fühlt sie in Fällen von Retraction der Lungen im vierten statt im fünften Intercostalraum (v. Noorden,[109]) Fr. Müller.[110]) Die topographischen Beziehungen zwischen Herz, Lunge und Brustwand sind also die gleichen, die man längst als Folgen von Hochstand des Zwerchfells erkannt hat; man denke an die Debatten über Herzvergrösserung bei Schwangeren. Ich gebe zur Erwägung, ob nicht aus der Vernachlässigung jener topographischen Verhältnisse die Lehre entsprungen sei, dass Chlorose häufig mit Erweiterung des linken Herzens einhergehe. — Seltsamerweise ist von den meisten früheren Autoren, die sich mit dem Verhalten der Herzdämpfung bei Chlorose beschäftigten (vor allem Th. Stark),[111]) auf die Lungenretraction nicht geachtet worden. Nur Th. Jürgensen hat schon vor langer Zeit ihre Bedeutung für die Beurteilung des chlorotischen Herzens erkannt und in einer bemerkenswerten Dissertation von Th. Loock[112]) klarstellen lassen. Erst in jüngster Zeit ist das Thema dann wieder aufgenommen und mehrfach bearbeitet worden (Wallerstein,[112]) Th. Rethers,[113]) Stintzing,[114]) v. Noorden,[109]) Fr. Müller).[110])

Im Begriffe, das Manuscript abzusenden, erhalte ich die Arbeit von E. Grunmach über die Bedeutung der Röntgen-Strahlen für die innere Medicin (Therapeut. Monatshefte 1897, Nr. 1). Grunmach stellte bei

vier Chlorotischen mittels Durchleuchtung fest, dass das Herz auf dem ungewöhnlich hoch stehenden Zwerchfell mit dem ganzen Querdurchmesser auflag. Das Herz war nur verlagert, aber nicht vergrössert. Nach Heilung der Chlorose nahm das Herz wieder seine normale Stellung ein. Die Beobachtungen Grunmach's bestätigen auf das glänzendste, dass die Vergrösserung des Herzens bei Chlorose nur eine scheinbare ist.

Schliesslich ist noch des seltenen Vorkommens diastolischer Geräusche am Herzen Erwähnung zu thun. Im Gegensatz zu den systolischen Geräuschen haben sie stets ihre grösste Intensität rechts vom Brustbein über der Aorta. Sie täuschen also eine Aorteninsufficienz vor. Es ist aber sehr leicht, diesen Herzfehler auszuschliessen (Litten,[115]) Dehio,[116]) Duroziez,[117]) Sehrwald,[108]) Sahli[118]). Nur Eichhorst[119]) rechnet mit der Möglichkeit einer relativen, functionellen Insufficienz der Semilunarklappen. Andere, insbesondere Sahli, erklären das Geräusch für fortgeleitet aus den grossen Halsvenen und ihrem Bulbus.

Ueber die Häufigkeit der accidentellen, diastolischen Herzgeräusche wird sehr verschieden geurteilt. Manche halten sie für äusserst selten, z. B. berichtete v. Leube[108]) jüngst, noch niemals ein solches diastolisches, anämisches Geräusch am Herzen gehört zu haben. In 180 Krankenjournalen der zweiten medicinischen Klinik in Berlin finde ich das accidentelle, diastolische Herzgeräusch siebenmal erwähnt; drei dieser Fälle habe ich selbst beobachtet und mehrfach Collegen und Zuhörern demonstriert. Während der letzten drei Jahre habe ich bei vier weiteren Chlorotischen accidentelle, diastolische Geräusche gehört. Die Geräusche waren stets laut und deutlich; es bedurfte gar keiner besonderer Findigkeit, sie wahrzunehmen. Dass es sich um accidentelle, anämische Geräusche handelte, war zweifellos, weil sie stets mit Besserung der Chlorose schwanden, und weil trotz sorgfältigen Suchens keine weiteren Anhaltspunkte für Aorteninsufficienz vorlagen; am zwingendsten ist aber die Beweiskraft eines kleinen Experimentes, das mir in den letzten sechs Fällen, die ich beobachtete, jedesmal gelungen ist: wenn man die rechtsseitigen Jugularvenen dicht über dem Bulbus jugularis zudrückt, so verschwindet das diastolische Geräusch am Herzen sofort. Daraus erhellt die Richtigkeit der Deutung Sahli's (cf. oben).

Nach meinen Krankengeschichten kommen die diastolischen, anämischen Geräusche nur schweren Fällen von Anämie zu; das Geräusch verschwindet, sobald sich die Anämie bessert. Man hört es am stärksten dicht unter der Artic. sterno-clavicul., weiter abwärts wird es zunächst leiser, um am Aortenostium ein zweites Maximum zu erreichen; von hier aus kann man die Schallerscheinung noch weiter bis zur Mitte des Sternums oder gar bis zu dessen unterem Drittel verfolgen. Links vom

Sternum ist das Geräusch nur am dritten Rippenknorpel und selten, aber stets sehr leise, an der Spitze hörbar. Im Sitzen und Stehen ist das Geräusch viel lauter als im Liegen.

3. Arterien, Venen, Capillaren.

a) Angiospasmus und Angioparese.

Bei der Schilderung des allgemeinen Krankheitsbildes wurde bereits hervorgehoben, dass Veränderungen des Gefässtonus bei Chlorose ausserordentlich häufig sind. Die meisten Störungen, die damit in Zusammenhang stehen, sind leicht und unbedeutend, z. B. der jähe Wechsel von Hitze- und Kältegefühl, abhängig von grosser Erregbarkeit der kleinsten Arterien und der Capillaren. Höhere Grade von Angiospasmus und Angioparese bringen aber viel Unbehagen und sogar Schmerzen. Wie gewöhnlich sind die Erscheinungen an den peripherischen Teilen des Körpers am auffallendsten. Dahin gehört das leichte Erkalten der Füsse, der Finger und Hände, der Nasenspitze; es bleibt nicht immer bei einfachem Kältegefühl, sondern oft genug sind lebhafte Schmerzen damit verbunden. Die Angiospasmen dauern Minuten und Viertelstunden lang; manchmal treten sie bei jedem Kältereiz auf, der noch so vorübergehend die entblösste Haut trifft, andere Male zeigen sie eine gewisse Launenhaftigkeit. Dies gilt besonders für das sogenannte Absterben der Finger *(digitus semimortuus, asphyxie locale)*, das bei vielen Chlorotischen Wochen und Monate lang — oft zu immer gleicher Stunde am Tage — sich wiederholt, wenn auch noch so sorgfältig jede Einwirkung von Kältereizen vermieden wird. Der entgegengesetzte Zustand, zeitweise Blutüberfüllung der Nagelglieder, verbunden mit leichtem Schmerzgefühl, mit Herabsetzung des Tastvermögens und mit abnormen Sensationen in den Fingern, ist seltener; es handelt sich dabei um Vorgänge, die man der sogenannten Erythromelalgie und den von Fr. Schulze beschriebenen Akroparästhesien zuzurechnen hat.

Von 230 Chlorotischen hatten:

71 Klagen über leichtes Erkalten der Füsse oder Hände;
10 litten an dem sogenannten Digitus semimortuus;
 6 litten an Erythromelalgie;
18 litten im Winter an Frostbeulen der Füsse.

b) Der Puls.

Der Puls der Chlorotischen zeigt bei Untersuchung mit dem tastenden Finger und mit dem Sphygmographen kein vollkommen typisches Verhalten; ich stimme hierin mit Hayem[120]) und anderen überein. Man

findet chlorotische Individuen mit kleiner, mit normaler und mit grosser Pulswelle. In weitaus den meisten Fällen von reiner Chlorose, besonders in ihren schwereren Formen, habe ich den grossen und weichen Puls angetroffen, zugleich mit angedeuteter oder wohl ausgeprägter Katadikrotie. Dasselbe Resultat hatten zahlreiche sphygmographische Untersuchungen; viele der Pulsbilder tragen die gleichen Merkmale wie der ausgeprägte grosse dikrote Fieberpuls: bedeutende Höhe, steiler Anstieg, spitzer Gipfel, grosse, tiefgerückte zweite (sogenannte Rückstoss-) Welle, Ausfall oder Abflachung der sogenannten Elasticitätsschwingungen. Aehnliche Pulsbilder wurden von Lorain,[121]) von Fr. Müller (Dissertation von Jacobi),[48]) Eichhorst[122]) und anderen beschrieben. Wie gesagt, ist der grosse, weiche, zur Dikrotie neigende Puls nicht jedesmal vorhanden; nach eigenen, durch viele Jahre fortgesetzten Beobachtungen findet er sich am häufigsten in frühen Stadien schwerer Chlorose, besonders bei Mädchen, die im übrigen kräftig, wohlgenährt und gut entwickelt sind.

Die hier beschriebene Pulsbeschaffenheit deutet an, dass der Widerstand, welchen die Arterien dem einströmenden Blute entgegenstellen, in abnormer Weise vermindert sei, oder mit anderen Worten: die Elasticität, die Spannung, der Tonus der Arterienwand ist herabgesetzt. Daher beobachtet man gelegentlich auch noch andere Erscheinungen am Gefässsystem, die aus verminderter Wandspannung und verringerten Widerständen resultieren.

In erster Stelle ist das Auftreten von Capillarpuls an der hyperämisch gemachten Stirnhaut bemerkenswert; ich konnte ihn jedes Semester mehrmals in Percussionscursen demonstrieren (Rethers).[114]) Seltener durchdringt die pulsatorische Bewegung der Arterien das Capillarsystem und gelangt bis in die Venen. Dies wurde zuerst von Quincke[123]) beobachtet. Am leichtesten ist Venenpulsation — wenn überhaupt vorhanden — am Augenhintergrund zu erkennen. In 46 meiner Krankengeschichten finden sich genaue Protokolle über Augenspiegeluntersuchungen: dreimal wird Venenpulsation gemeldet.

Mit Erschlaffung der Arterien hängt ferner die Entstehung eines Cruraldoppeltones zusammen. Ich finde ihn zuerst in der Dissertation von Jacobi[48]) erwähnt; inzwischen haben die Lehrbücher der physikalischen Diagnostik sein Vorkommen anerkannt. Nach eigenen Untersuchungen ist der Doppelton in schweren Fällen recht häufig und, wo vorhanden, leicht wahrzunehmen, so dass er von Anfängern sogar besser gehört wird als der Doppelton bei Aorteninsufficienz. Die zweite Schallerscheinung wird nämlich durch ein beträchtliches Zeitintervall von der ersten getrennt; das Intervall ist grösser als sonst bei Doppeltönen an der Cruralis (Aorteninsufficienz, Bleikolik, Mitralstenose). Mit Hilfe der Martius'schen Markiermethode gelang mir in einem Falle der sichere

Nachweis, dass der erste Ton von der primären Welle, der zweite Ton von der sogenannten Rückstosswelle erzeugt wird — im Gegensatz zum Doppeltone bei Aorteninsufficienz, dessen zweiter Teil von einer dem primären Gipfel viel näher liegenden secundären Elevation abhängig ist (Pribram,[124]) eigene Untersuchungen). Der Cruraldoppelton bei Chlorose hat die gleiche semiotische Bedeutung wie der dikrote Puls; beide zusammen beweisen hier, dass die Spannung der Arterien abnorm verringert ist und der Rückstosswelle eine starke und jähe Dehnung des Rohres gelingt.

In meinen Krankengeschichten wird 130 Male über Gefässtöne und Geräusche berichtet. Der Doppelton an der Cruralis ist 21 Male erwähnt. Die Fälle, in denen er vorkommt, gehören fast ausnahmslos zu den schwereren, und meist findet sich gleichzeitig über den Radialpuls der Vermerk: celer, dikrot.

Obwohl ich durchaus nicht geneigt bin, die sogenannte Sphygmomanometrie für etwas mehr als eine klinische Spielerei zu erachten, darf ich doch erwähnen, dass die Blutdruckmessungen zu Resultaten führten, die mit dem oben auseinandergesetzten bestens übereinstimmen. Bihler[108]) fand mittels des v. Basch'schen Apparates bei den in das Krankenhaus eintretenden Chlorotischen im Mittel 77 *mm* Hg-Druck, am Schluss der Behandlung 86 *mm*. Als normal verzeichnete sein Apparat bei Mädchen gleichen Alters 90—120 *mm* Hg. Zu ähnlichen Resultaten scheint Euren[125]) gelangt zu sein.

c) Die Venen.

α) Venengeräusche.

Von den krankhaften Erscheinungen am venösen Gefässystem haben die Geräusche am meisten Beachtung gefunden (Venensausen, Nonnengeräusch, Brummkreiselgeräusch, Bruit de diable). Das Venensausen wird am häufigsten über dem Bulbus jugularis gehört, entweder beiderseits oder nur rechts. Aufrechte Stellung begünstigt das Geräusch; die Intensität ist entweder dauernd die gleiche, oder es findet inspiratorisch, seltener auch herzdiastolisch, eine Verstärkung statt. Manchmal ist ein ähnliches Geräusch auch über den Cruralvenen hörbar; in allen von mir darauf untersuchten Fällen verschwand das Cruralvenensausen beim Stehen.

Dem Venensausen begegnete man zuerst bei Anämischen, und man sprach früher kurzweg von anämischen Venengeräuschen. Der Ausdruck ist nicht zutreffend, weil das Jugular-Venensausen auch bei vielen anderen Kranken und sogar bei Gesunden vorkommt. Doch bedarf es hier meist einer Drehung oder Schiefstellung des Kopfes, um die Geräusche laut zur Wahrnehmung zu bringen. Bei Anämischen, und zwar besonders bei Chlorotischen, wird das Geräusch aber auch bei gerader Haltung des Kopfes und Vermeidung jeden Druckes, der die Jugularvene oberhalb

des Bulbus verengern könnte, gehört. Wenn es stark entwickelt ist, so entspricht dem akustischen Phänomen ein deutlich mit der Hand fühlbares Schwirren (sogenanntes „Sandlaufen“).

Das Venensausen hängt jedenfalls damit zusammen, dass am Bulbus das Blut aus einer engeren Röhre in ein weiteres Gefäss einströmt. An der Cruralvene, dicht am Poupart'schen Bande, sind ähnliche Verhältnisse. Das Geräusch muss nach den Gesetzen der Stromlehre natürlich um so leichter entstehen, je blutärmer die Vene ist, weil damit der Unterschied zwischen den Querdurchmessern der Vene und des Bulbus zunimmt. Ob diese Verhältnisse aber für die Erklärung der besonderen Intensität und der besonderen Häufigkeit des Venensausens bei Chlorotischen ausreichen, ist doch recht zweifelhaft; denn so weit man sich durch Besichtigung und Betastung unterrichten kann, sind die Venen der Chlorotischen vollauf mit Flüssigkeit gefüllt. Es handelt sich bei Chlorose doch nur um Oligochromämie und nicht um Oligämie! Wenn wir nun bei keiner anderen Krankheit so häufige und so laute Venengeräusche finden wie bei Chlorose, so müssen noch andere Ursachen mit im Spiele sein. Vielleicht ist die Blutbeschaffenheit ein begünstigendes Moment, indem das dünnere, specifisch leichtere Blut zur Bildung von Wirbelströmen geeigneter ist.

Ueber die Häufigkeit des Venensausens bei Chlorotischen liegen mehrfach Statistiken vor, die aber nicht alle gleichwertig sind, weil die Schwere der Erkrankung und die Haltung des Kopfes bei der Auscultation nicht immer Berücksichtigung fanden. Ich habe von 62 Fällen, die im Laufe von fünf Jahren in Percussionscursen von mir demonstriert wurden, kurze Aufzeichnungen gemacht. 49 Fälle sind als „schwere Fälle von reiner Chlorose“ bezeichnet; bei gerader Haltung des Kopfes in sitzender Stellung war das Jugulargeräusch 26 Mal doppelseitig, 19 Mal nur rechtsseitig, 1 Mal nur linksseitig, 3 Mal überhaupt nicht zu hören, 4 Mal ist Sausen über den Cruralvenen vorhanden gewesen. — 13 Fälle sind als „leichtere Fälle von reiner Chlorose“ verzeichnet, darunter einer mit doppelseitigem Jugulargeräusch, fünf mit rechtsseitigem Geräusch, keiner mit Venensausen an den Cruralgefässen.

In 130 von 250 Krankenjournalen finde ich Angaben über Auscultation der Gefässe. 95 Mal wird das Nonnengeräusch am Halse erwähnt, 12 Mal wird sein Fehlen ausdrücklich hervorgehoben. Das Schenkelvenengeräusch war 14 Mal zugegen.

Von anderen Statistiken seien folgende hier aufgeführt:

Eichhorst:[126]) Halsvenengeräusche doppelseitig in 50 %, einseitig in weiteren 25 % aller Fälle von Chlorose.

Richardson:[127]) Jugulargeräusch rechts in 33 %, links in 6 %, beiderseits in 11 % aller Fälle von Chlorose.

Crook:[128]) Jugularvenengeräusche bei Chlorose in mehr als 90 % der Fälle, bei gesunden Weibern in 6·95 %.

β) Thrombosen.

Ungleich wichtiger als die Venengeräusche, denen man kaum eine diagnostische Bedeutung beilegen kann, ist die Neigung zu Thrombenbildung in den Venen. Zieht man die ungemeine Häufigkeit der Chlorose in Betracht und vergleicht damit das Vorkommen von Thrombosen, so muss man diese Complication allerdings für selten erachten. Wenn wir uns jedoch erinnern, wie selten Thrombosen — abgesehen von schweren Herzfehlern und schweren acuten Infectionskrankheiten — in dem für Chlorose maassgebenden Alter sind, so ergiebt sich doch, dass Chlorotische weit mehr als gesunde oder mit anderen Krankheiten behaftete Altersgenossinnen zu Thrombosen neigen. Als erster scheint Trousseau auf das Vorkommen jener Complication hingewiesen zu haben (Dissertation von Werner).[129]) Etwa 20 Fälle, in zerstreuten Mitteilungen beschrieben, sind von Proby,[130]) später unter Anfügung neuer Casuistik von Kockel[131]) zusammengestellt. Dazu kommt noch eine Reihe weiterer Beobachtungen, die diesen Autoren entgangen waren oder erst nachher zur Publication kamen: Fälle von Laache,[132]) Tuckwell, Hüls, Eichhorst, v. Noorden-Rethers, B. Krönig, H. Bergeat, Villard, Le Sage, H. Mildner, Osswald, J. Loewenberg, Hayem, Guinot. Ich erhebe nicht den Anspruch, damit die Litteratur vollständig citiert zu haben. Die stattliche Zahl der Veröffentlichungen zeigt jedenfalls, dass die Thrombose bei Chlorose doch nicht selten ist. Die Zahl bleibt auch dann verhältnismässig gross, wenn wir einige Fälle von Thrombose mehr auf begleitende Nebenumstände zurückführen, als sie der echten chlorotischen Thrombose zurechnen; z. B. Fall von Villard: Complication mit Influenza, Fall von Mildner: Complication mit eiteriger Pyelonephritis, Fall von Le Sage: Complication mit eitriger Perioophoritis.

Ich finde in 230 meiner Krankengeschichten von Chlorotischen fünfmal Venenthrombose verzeichnet. Sitz der Thrombose waren jedesmal die Venen der unteren Extremitäten. Die gleichen Venen waren in den meisten der bisher veröffentlichten Fälle betroffen, selten die Armvenen, häufiger wiederum die Hirnsinus. Natürlich handelt es sich allemal um eine sehr ernste Complication, die unberechenbare Gefahren bringen kann; z. B. ist von Tuckwell Gangrän der Hand mit Verlust einiger Finger beschrieben worden, und Laurencin[133]) meldet einen Todesfall durch Embolie der Lungenarterie; viel häufiger sind die Todesfälle durch Hirnsinusthrombose. Wie gross die Gefahr der Thrombosen ist, wird durch die Thatsache beleuchtet, dass die meisten Obductionsberichte, die über die pathologische

Anatomie der Chlorose Aufschluss geben, Venenthrombose oder deren Folgen als Todesursache erkennen lassen (Bollinger, Kockel, Proby, Le Sage, Loewenberg).

Einzelheiten zu besprechen, ist unnötig, weil gegenüber anderen Thrombosen keine Besonderheiten sich darbieten. Verlauf und Ausgang werden vor allem von der Localisation der Thromben (Contrast: Schenkelvenen und Hirnsinus!), vom Eintritt oder Nichteintritt embolischer Processe und von der Natur des Thrombus abhängen.

Was die letztere betrifft, so handelte es sich einige Male sicher um infectiöse Thromben (z. B. Villard, Mildner); es lagen aber Infectionskrankheiten complicierend vor, die schon an und für sich zur Entstehung infectiöser Thromben gern die Hand bieten. Für die meisten anderen Fälle wird ausdrücklich hervorgehoben, dass man es nicht mit infectiöser Thrombose zu thun hatte; teils der Krankheitsverlauf, teils bakterioskopische Untersuchungen der Gerinnsel dienten zum Belege. Z. B. konnte Proby in vier seiner Fälle keine Bakterien nachweisen, ebensowenig J. Loewenberg. Ich selbst habe einmal eine thrombosierte Vena saphena punktiert, gleichfalls ohne positiven Befund (mikroskopisches Präparat und Agarplatte). Trotzdem möchte ich die Beteiligung von Mikroorganismen bei den chlorotischen Thrombosen für wahrscheinlich halten. Dafür spricht vor allem das Fieber, das ich in keinem der von mir beobachteten drei Fälle vermisste; zwei meiner Patientinnen fieberten nur vorübergehend an den zwei bis drei ersten Tagen der Thrombose, die dritte (bei welcher am sechsten Fiebertage die Venenpunction ausgeführt wurde) fieberte zehn Tage lang (remittierender Typus) und erreichte mehrmals Temperaturen von 40°. Auch in zahlreichen Fällen der anderen Autoren wird Fieber berichtet.

Neben der Annahme bakteriellen Ursprungs gehen noch andere Hypothesen über die Genese der Blutgerinnsel einher. Eichhorst[132]) sucht die Ursache in Veränderungen der Intima, andere in einer dem chlorotischen Blute eigenen, grösseren Gerinnungstendenz (Birch-Hirschfeld,[134]) Kockel,[131]) die mit der Blutplättchenvermehrung (cf. oben S. 40) in Zusammenhang gebracht wird. Diesem Standpunkte gegenüber muss ich betonen, dass man für gewöhnlich am chlorotischen Blute die Eigenschaft schneller Gerinnung nicht wahrnehmen kann; mir ist im Gegenteil nach Blutentnahme aus den Venen meist die langsame Bildung des Coagulums im chlorotischen Blute aufgefallen. Freilich versäumte ich, gerade die Fälle mit Thrombose nach dieser Richtung zu untersuchen.

Jedenfalls ist in der Frage noch vieles unklar und weiterer Forschung bedürftig. Wer sich genauer über die Litteratur unterrichten will, sei auf die Arbeiten von Proby und J. Loewenberg verwiesen.

d) Oedeme.

An dieser Stelle ist auch des Vorkommens von Oedemen bei Chlorose zu gedenken. Wenn man die Chlorose anderen Blutkrankheiten gegenüberstellt, so erscheint die Häufigkeit der Oedeme bei Chlorotischen gering. Zu starken Oedemen mit Beteiligung der grossen Körperhöhlen kommt es überhaupt niemals. Dagegen sind flüchtige Oedeme nicht gerade selten. Am häufigsten ist das Oedem der Füsse bei Chlorotischen, die viel stehen müssen, z. B. bei Dienstmädchen, Köchinnen, Arbeiterinnen; die Schwellung kommt am Tage und verschwindet wieder in der Nacht, nur ausnahmsweise sind auch am Morgen noch die Füsse angelaufen. Unter 218 Chlorotischen, die im Krankenhause verpflegt wurden, hatten 24 (also 12 %) bis zu ihrem Eintritt und an den ersten Tagen des Aufenthaltes im Krankenhause Fussödeme; 20 von ihnen verloren dieselben nach wenigen Tagen Bettruhe und blieben auch später, als sie wieder umhergingen, ödemfrei. Nur bei vier Patientinnen zogen sich die Anschwellungen der Füsse über längere Zeit hin. Bei Chlorotischen, die sich mehr schonen können als die auf Behandlung in öffentlichen Krankenhäusern angewiesenen Mädchen und Frauen, ist Fussödem viel seltener (nach meinen Notizen in 6 % der Fälle). Ausser dem Fussödem kommt es bei Kranken mit nicht complicierter Chlorose höchstens noch zu leichter Anschwellung der Lider, die im Gegensatz zum Oedema pedum in den Morgenstunden am stärksten zu sein pflegt. Wenn man Chlorotische mit solchem Lidödem sieht, so wird zunächst der Verdacht auf Nierenentzündung wachgerufen; doch ist der Verdacht nicht immer gerechtfertigt; ich erinnere mich mehrerer Fälle, wo die täglich wiederholte Harnuntersuchung niemals Eiweiss entdecken liess.

Weniger bekannt und beachtet als das gelegentliche Vorkommen flüchtiger Oedeme ist, dass manche Chlorotische in den Geweben grössere Mengen von Wasser ansammeln, ohne jemals umschriebene, sicht- und tastbare, ödematöse Anschwellungen davonzutragen. Das Blutplasma kann dabei seinen normalen Wassergehalt aufrechterhalten. Die Thatsache der Wasseransammlung in den Geweben geht daraus hervor, dass viele Chlorotische unter Ausscheidung bedeutender Harnmengen sehr schnell und stark an Körpergewicht einbüssen, sobald man sie auf eine verhältnismässig wasserarme Kost setzt. Ich werde auf diesen Punkt, der auch therapeutisches Interesse hat, später zurückkommen.

C) Die Athmungsorgane.

1. Athmungszahlen.

Auf das Verhalten der Respirationsorgane ward in den früheren Abschnitten schon mehrfach Bezug genommen; die wesentlichen Punkte

kamen sämtlich zur Besprechung. Ich erinnere an die Erregung der Athmung bei Muskelanstrengungen und an das Gefühl von Luftmangel und Beklemmung, welches dabei auftreten kann. Auch ohne durch körperliche Anstrengungen ist die Athmung nicht selten beschleunigt.

Zur Gewinnung eines Ueberblicks über die bei Chlorotischen vorkommenden Athmungszahlen standen mir 140 Krankengeschichten zu Gebote, sämtlich aus der II. medicinischen Klinik in Berlin stammend. Ich habe für die folgende Tabelle die Athmungszahlen herausgeschrieben, die bei täglich zweimaligen, meist durch Wochen fortgeführten Zählungen am häufigsten wiederkehrten.

Die durchschnittliche Athmungszahl in der Minute betrug auf der Höhe der Krankheit:

10	Mal weniger als	20
7	„	18—22
8	„	18—24
66	„	20—25
17	„	22—28
12	„	24—28
5	„	24—30
3	„	26—30
1	„	26—32
3	„	26—34
1	„	28—32
7	„ dauernd mehr als . . .	30.

Da fast alle Zählungen während der Bettruhe vorgenommen wurden, so bedeuten die meisten Zahlen eine erhebliche Steigerung der Athemfrequenz über die Norm. Es ist wohl mehr als Zufall, dass unter den Fällen mit hoher Athemfrequenz viele waren, die die früher beschriebenen Merkmale von Hochstand des Zwerchfells darboten, d. h. mit anderen Worten: die Beschleunigung ging mit Oberflächlichkeit der Athmung einher. In anderen Fällen war dieser Parallelismus freilich nicht zu constatieren, d. h. die Athmungszahl war normal oder nur wenig erhöht, obgleich Retraction der Lungenränder bestand. Ueber diese und ihre diagnostische Bedeutung cf. oben (S. 57).

2. Hysterische Tachypnoe.

Selten kommt es zu eigentlichen Anfällen von Tachypnoe, die sich stundenlang hinziehen und häufig zu wiederholen pflegen. Sie sind den Anfällen von paroxysmaler Tachykardie vergleichbar und werden manchmal mit ihnen abwechselnd bei den gleichen Individuen beobachtet.

Die Athemzahl kann dabei enorm steigen, bis zum Doppelten und Dreifachen des Normalen. Es fehlt aber das subjective Gefühl der Dyspnoe. Wir haben die Anfälle von Tachypnoe kaum als eine mit Chlorose eng verbundene Erscheinung zu betrachten; vielmehr sind sie eines der vielen nervösen Symptome, die sich bei hysterisch beanlagten Mädchen einstellen werden und natürlich auch bei Chlorose nicht fehlen. Einmal sah ich, nachdem eine Chlorotische ihren gewohnten hysterisch-tachypnoischen Paroxysmus bekommen, sämtliche Chlorotische (5) und noch einige andere Mädchen auf derselben Krankenabteilung von gleichen Anfällen ergriffen werden, ein deutliches Beispiel von psychischer Contagion, wie man es auf geschlossenen Krankenabteilungen so häufig erlebt.

Oefters wiederkehrende Anfälle von Tachypnoe finde ich in 230 Krankenjournalen 13 Mal verzeichnet. Die Athemzahlen überschritten meist 40 in der Minute und erreichten manchmal 50 und 60. Die Paroxysmen waren teils durch mehrere Tage von einander getrennt, teils folgten sie sich gruppenweise an drei bis vier Tagen, hörten dann auf und kehrten später wieder. In etwa zehn weiteren Fällen schwankten die Athemzahlen erheblich, z. B. zwischen 18 und 30, ohne dass man aber von eigentlichen tachypnoischen Paroxysmen reden konnte.

3. Hysterische Aphonie.

Ein ähnliches Schauspiel, wie ich es oben von der Tachypnoe beschrieb, bot sich mir einmal von Seiten der functionellen Aphonie. Sie verbreitete sich von einer Patientin auf viele Insassen der Krankenabteilung, darunter auch auf mehrere Chlorotische. Functionelle Aphonie, schnell vorübergehend, ist bei Chlorotischen nicht selten. Von längerem Bestande und eine wichtige Rolle im Krankheitsbilde übernehmend, finde ich sie nur dreimal unter 230 Fällen verzeichnet. Sie ist keine eigentlich chlorotische Erscheinung, sondern hängt mit complicierender hysterischer Beanlagung zusammen.

4. Lungentuberculose.

Von anderen krankhaften Störungen der Respirationsorgane, die von der Chlorose abhängig wären oder von ihr begünstigt würden, ist nichts bekannt. Umsomehr ist hervorzuheben, dass tuberculöse Erkrankungen der Lungen und der Bronchialdrüsen häufig schon frühzeitig bei jungen Leuten einen Zustand erwecken, der mit dem klinischen Bilde der Chlorose viel Aehnlichkeit hat (Chloro-anémie tuberculeuse, Pseudo-chlorose). Wir sind noch nicht in der Lage, die Gründe zu erkennen, warum die tuberculöse Infection so häufig schon im ersten Be-

ginne und anderen Allgemeinerscheinungen voraus Anämie im Gefolge hat; wahrscheinlich handelt es sich um die Resorption von Giften aus den tuberculösen Herden, die die Blutbildung verlangsamen oder die Blutzerstörung begünstigen. Die Auffassung, dass die Tuberculose das Primäre, die Anämie das Secundäre sei, ist jetzt wohl allgemein angenommen — entgegen der älteren und seinerzeit noch von Immermann[1]) vertretenen Ansicht, dass Chlorose zur Erkrankung an Lungentuberculose disponiere. Man hat nach allerhand Merkmalen gesucht, die die echte Chlorose von der tuberculösen Pseudochlorose unterschieden. Die Trennung ist leicht, wenn neben der Anämie und den von ihr unmittelbar abhängigen Symptomen (also neben dem eigentlich chlorotischen Krankheitsbilde) noch andere Zeichen vorhanden sind, die auf Tuberculose hinweisen (Veränderungen der Lungenspitzen, Sputum mit Tuberkelbacillen, Fieber, auffallende Abmagerung trotz guter Beköstigung, ausgesprochen tuberculöse Antecedentien etc.). Ohne diese Nebenerscheinungen, aus dem klinischen Bilde der Anämie, z. B. aus dem besonderen Verhalten des Blutes und aus der besonderen Gruppierung der Symptome, die Tuberculose zu diagnosticieren oder auszuschliessen — wie manche Autoren verlangen, z. B. Hérard, Cornil und Hanot — halte ich nicht immer für möglich. Denn auch bei tuberculös beanlagten und schon mit versteckten tuberculösen Herden behafteten Mädchen kann eine wahre und von der Tuberculose vollkommen unabhängige Chlorose zur Entwicklung gelangen (Hayem)[135]). Ferner vermag die Tuberculose manchmal einen Zustand des Blutes und anämische Allgemeinerscheinungen zu erzeugen, die man ohne Vergewaltigung der Thatsachen klinisch nicht von Chlorose zu unterscheiden vermag. Der Gegensatz liegt hier wie so häufig, insbesondere im Capitel der Blutkrankheiten (Anaemia gravis s. perniciosa!) nicht auf symptomatologischem, sondern auf ätiologischem Gebiete. Der Aetiologie Rechnung zu tragen und mit grösster Gewissenhaftigkeit die Fälle zu sondern, welche genuine Chlorose und welche Folgen tuberculöser Infection, beziehungsweise Intoxication mit chlorotiformem Symptomencomplex sind, ist natürlich von der grössten Wichtigkeit; denn sie sind prognostisch und therapeutisch durchaus verschieden anzufassen. Ich halte die Differentialdiagnose zwischen beiden Zuständen für eine der schwierigsten und verantwortungsvollsten, die in der ärztlichen Praxis vorkommen können.

D) Die Verdauungsorgane.

1. Subjective Beschwerden, nervöse Dyspepsie.

Von den Veränderungen des Blutes abgesehen, bietet kein anderes Organsystem bei Chlorotischen so häufig krankhafte Erscheinungen dar

wie der Verdauungsapparat. Bis vor wenigen Jahren waren es hauptsächlich die subjectiven Beschwerden, die die Aufmerksamkeit erregten. Ich habe ihrer zum Teil schon gedacht.

Den folgenden Schilderungen ist, in Ergänzung des früher Gesagten, vorauszuschicken, dass es unter den mannigfachen Verdauungsbeschwerden der Chlorotischen nicht ein einziges Symptom giebt, auf dessen Gegenwart in jedem einzelnen Falle mit Bestimmtheit zu rechnen wäre. Viele Chlorotische werden im ganzen Verlaufe der Krankheit von Verdauungsbeschwerden jeder Art vollkommen verschont, bei anderen treten nur einzelne Klagen vorübergehend oder in öfterer Wiederholung auf, ohne aber jemals in den Vordergrund geschoben zu werden; bei einer dritten, recht zahlreichen Gruppe fällt ihnen eine vorwiegende Rolle im Klagenregister der Patientinnen zu.

Eine kleine Statistik möge eingeschaltet werden:

Für 49 unter 157 Chlorotischen standen dyspeptische Beschwerden verschiedenster Art, teils allein, teils mit anderen gesellt, im Vordergrunde der Klagen (31·2%). Bei einer viel grösseren Zahl schoben sich Störungen der Magen- und Darmfunctionen nur vorübergehend in den Verlauf ein, spielten jedoch keine wesentliche Rolle unter den subjectiven Beschwerden.

Die einzelnen Symptome verteilten sich wie folgt:

Von 192 Chlorotischen klagten 75 über Magenschmerzen = 39%; 30 hatten im Verlaufe der Krankheit Erbrechen = 15·1%.

Von 216 Chlorotischen hatten 9 ein Magengeschwür = 4·1%.

Von 182 Chlorotischen litten 68 an Stuhlträgheit = 31·1%, 9 an Durchfall = 4·9%, bei 4 wechselte Stuhlträgheit mit Durchfällen = 2·2% (cf. unten).

a) Magenschmerzen.

Von den subjectiven Beschwerden sind die Schmerzen am quälendsten und werden am häufigsten zum Gegenstand der Klagen. Schmerzen im Bauche, die mit Recht oder mit Unrecht von den Patientinnen als „Magenschmerzen“ bezeichnet werden, kommen bei Chlorotischen aus verschiedenen Gründen vor. Es ist sehr wichtig, den Ursachen der Schmerzen in jedem einzelnen Falle nachzuspüren, weil es nach Erkennung der Sachlage meist leicht ist, das Uebel zu beseitigen.

α) Druckempfindlichkeit im Epigastrium dicht unter dem Proc. xiph. Der Schmerz wird bei der Untersuchung hervorgerufen, wenn man die genannte Stelle mit dem Finger eindrückt; er macht sich auch bemerklich, wenn die Person sich nach vorne beugt, so dass die Corsetstangen stark gegen den Rippenbogenwinkel gepresst werden. Diese Art Schmerz hat keine diagnostische Bedeutung; man begegnet ihm bei vielen gesunden Menschen, besonders häufig bei sehr erregbaren nervösen

Individuen; er verrät mehr die allgemeine Hyperästhesie als irgendwelche krankhafte Vorgänge in der Bauchhöhle.

β) Druckempfindlichkeit und Schmerzen in der ganzen Ausdehnung des Magens. Nach dem Essen sind die lästigen Erscheinungen in der Regel stärker als im nüchternen Zustande; sie fehlen aber auch bei leerem Magen nicht vollständig. Sie beruhen auf Hyperästhesie der Magennerven; irgendwelche Schlüsse auf den Ablauf des Verdauungsprocesses erlauben sie nicht.

γ) Schmerzen nach den Mahlzeiten. Sie können verschiedene Bedeutung haben. Zum Teil sind sie nur Folge der Hyperästhesie (cf. die Bemerkungen unter *β*), zum Teil sind sie Folge der bei Chlorotischen sehr häufigen Hyperchlorhydrie des Magensaftes. Wir finden sie in gleicher Weise bei anderen Menschen, die an übermässiger Salzsäureabscheidung leiden. Bei einer dritten, sehr viel kleineren Gruppe von Patientinnen werden die Schmerzen durch ein Magengeschwür veranlasst. Wie die Dinge auch liegen mögen, immer sind die Magenschmerzen in hohem Grade abhängig von der Beschaffenheit der Nahrung. Je mehr die Kost mechanisch oder chemisch reizende Eigenschaften hat, und je reichlicher die Mahlzeit ist, um so lebhafter sind die Beschwerden. Ruhiges Verhalten nach dem Essen, insbesondere Rückenlage, pflegt die Schmerzen zu verringern. Ist ein Magengeschwür vorhanden, so findet man gewöhnlich, der Lage des Geschwürs entsprechend, umschriebene Druckempfindlichkeit.

δ) Krampfschmerzen, sogenannte Cardialgien. Sie enden häufig mit Erbrechen. Ihrem ganzen Verhalten nach sind sie auf krampfhafte Zusammenziehung der glatten Musculatur zu beziehen. Ein Teil der Anfälle beruht auf Pylorusverschluss und echtem Magenkrampf. Sie können ausgelöst werden, ohne dass irgendwelche anderen objectiven Störungen des Magens erkennbar wären; häufiger kommen sie bei Complication mit Ulcus ventriculi oder mit Magenatonie vor. Manchmal gelingt es, während des Anfalls starke peristaltische Bewegungen am Magen zu sehen und zu fühlen; meist sind aber die Bauchdecken so contrahiert, dass man von den Bewegungsvorgängen innerhalb des Abdomens nichts wahrnimmt. — Bei Lage- und Gestaltveränderung des Magens (cf. unten) kommt es auch vor, dass der Pylorusteil sich zeitweise gegen den weiter links gelegenen Teil des Magens abknickt; dann entstehen krampfhafte Zusammenziehungen, die unter dem Bilde der Cardialgien verlaufen. — Sehr häufig haben die krampfhaften Schmerzen gar nicht im Magen selbst, sondern im Querdarme ihren Ursprung; bei den Dickdarmkrämpfen der Chlorotischen brauchen keineswegs immer Kotstauung oder Lageveränderungen und Abknickungen des Darms vorzuliegen. Ich habe sie mehrfach bei Chlorotischen beobachtet, die vollkommen geregelte Stuhlentleerung hatten und bei denen niemals harte Kotmassen im queren und abstei-

genden Dickdarm zu fühlen waren, und deren Bauchorgane sich in normaler Lagerung befanden. Während der Anfälle liess sich das Quercolon als harter und empfindlicher Strang fühlen, der unter dem tastenden Finger seine Consistenz schnell wechselte. Die Anfälle kamen eine Zeitlang mehrmals täglich wieder und hörten dann teils plötzlich, teils allmälig auf. Warme Umschläge während der Anfälle und regelmässige Darreichung von Belladonna-Extract wirkten entschieden günstig.

Welches die Ursache der Schmerzanfälle ist, lässt sich aus den Erzählungen der Kranken kaum jemals mit Sicherheit entscheiden; es gehört eine genaue Untersuchung dazu, die nicht in der Sprechstunde des Arztes, sondern nur durch sorgfältige klinische Beobachtung zu erledigen ist. „Cardialgische Anfälle“ finde ich bei 250 Chlorotischen 17 Mal verzeichnet.

ε) Rippenschmerz. Empfindlichkeit am Rippenbogenrande, meist linksseitig, ist bei Chlorotischen eine recht häufige Erscheinung. Am stärksten pflegt sie zwischen Parasternallinie und Mammillarlinie und am Ende der elften Rippe hervorzutreten. Ich muss O. Rosenbach[1]) vollkommen beistimmen, wenn er diese Art von Schmerz ausschliesslich auf die Einwirkung des Corsets zurückführt. Bei Mädchen, die vernünftig gekleidet sind, findet man die Schmerzhaftigkeit des Rippenbogens niemals; bei starkem Corsetdruck bleibt es nicht bei Empfindlichkeit, sondern es kommt sogar zu echter Periostitis, die sich durch Auftreibung des Periosts kundgiebt. Der Rippenschmerz ist nicht dauernd vorhanden. Bei gerader Haltung wird er trotz engen Corsets nicht verspürt; Beugungen nach vorne und nach der Seite, Anstrengungen der Bauchpresse, tiefe Athemzüge, stärkere Füllung des Magens, Auftreibung der Darmschlingen rufen ihn aber hervor. Bei Fingerdruck auf die periostitisch erkrankten Rippen schreien die Patientinnen schmerzhaft auf. Die wirksamste Therapie ist Ersatz des drückenden Corsets durch ein passendes Mieder. In wenigen Tagen pflegt dann die Schmerzhaftigkeit sich zu vermindern und nach und nach zu verschwinden.

b) Nervöse Dyspepsie, Säuregier.

Seitdem die Pathologie der Verdauungsorgane durch die Arbeiten der letzten zwei Decennien eine wesentliche Vertiefung erfahren, hat man auch bei Chlorotischen mehr Gewicht auf die Feststellung objectiver Veränderungen gelegt; das war um so wichtiger, als immer häufiger die Erfahrung gemacht wurde, wie hartnäckige und schwere, subjective Beschwerden von Seiten des Verdauungsapparates vorhanden sein können, ohne dass die motorischen und chemischen Functionen des Magendarmcanals entsprechende Veränderungen erkennen liessen. Man war daher häufig genötigt — in Anbetracht des Misverhältnisses zwischen

subjectiven und objectiven Symptomen — eigentliche Erkrankungen der Verdauungsorgane auszuschliessen und von „nervöser Dyspepsie“ zu sprechen. Bei Chlorotischen, deren Nervensystem auch auf anderen Gebieten so vielfache Zeichen krankhafter Erregbarkeit darbietet, durfte man ähnliches erwarten — nicht mit Unrecht; denn die Zahl der Chlorotischen mit rein nervöser Dyspepsie ist nicht gering. Es treten uns Klagen entgegen, wie starke Appetitlosigkeit oder Launenhaftigkeit des Appetits, Druckgefühl in der Magengrube nach dem Essen, lebhafte Schmerzen daselbst, Empfindlichkeit gegen Druck in den seitlichen Bauchgegenden, ausgesprochene Gelüste nach sauren scharfen Speisen oder in anderen Fällen nach säurebindenden Stoffen wie Kreide. Die gewissenhafte Untersuchung und langdauernde Beobachtung zeigen aber normale Lage und Grösse des Magens, normale Entleerungszeit des Organs, normale Säureproduction, normale Kotbildung, Stuhlentleerung und Resorption der Nahrungsstoffe. Beachtet man die Klagen, geht man allzu viel mit teilnehmenden Fragen auf dieselben ein, so gerät man in Gefahr, die Beschwerden grosszuzüchten — ganz ähnlich wie bei vielen hysterischen oder hypochondrischen Personen; beachtet man — nach sorgfältiger Untersuchung — die Klagen nicht, sondern stellt ihnen zum Trotz steigende Ansprüche an die Leistungen des Magens und des Darms, so verschwinden die Beschwerden oft schon nach kurzer Zeit, und kein Symptom erinnert mehr an ihre frühere Gegenwart. Wer bei der Behandlung der Magenstörungen nicht immer die alten ausgetretenen Bahnen wandelt und nicht glaubt, jede Störung der Magen- und Darmthätigkeit durch weitgehende Einschränkungen in Art und Menge der Speisen behandeln zu müssen, wird jene Erfahrungen oft machen und die Ueberzeugung gewinnen, dass die Leistungsfähigkeit der Verdauungswerkzeuge bei den Chlorotischen im allgemeinen viel weniger Not leidet, als uns die Klagen der Patientinnen und die übertriebenen Warnungen mancher Autoren glauben machen wollen. Um die Incongruenz zwischen subjectiver Empfindung und objectivem Verhalten zu beleuchten, darf ich einige Untersuchungen erwähnen, die ich bei Patientinnen mit starkem Säurehunger anstellte. Manche Autoren, darunter auch O. Rosenbach,[136]) halten noch heute an der Meinung fest, dass die Gier der Chlorotischen nach Säuren (z. B. Essig, Citronen etc.) ein untrügliches Zeichen mangelhafter Salzsäureproduction sei. Ich habe bei sechs Chlorotischen, die das Säurebedürfnis in besonders hohem Maasse darboten, den Magen oftmals ausgespült und fand bei sämtlichen Patientinnen nicht nur normale, sondern sogar auffallend hohe Salzsäurewerte (Superacidität, Minimum 0·28 $^0/_0$, Maximum 0·37 $^0/_0$ ClH, bei Abwesenheit organischer Säuren). Den beiden letzten zur Beobachtung gelangten Patientinnen gab ich statt Säuren öfters am Tage kleine Mengen von Calc. carbon., worauf die Säuregier sofort verschwand.

Auch in mancher anderen Beziehung lässt sich bei Chlorotischen nachweisen, dass die subjectiven Beschwerden gleichsam ihren eignen Weg gehen und sich keineswegs immer an bestimmte Functionsstörungen anlehnen. Oftmals handelt es sich nur um eine gewisse Hyperästhesie der Magen- und Darmnerven, wodurch Erregungen in das Bewusstsein gelangen, die bei normaler Empfindlichkeit den Schwellenwert nicht erreicht hätten (Rosenheim).[137]) Bei anderen lässt sich eine locale Anordnung der Schmerzhaftigkeit und der Druckempfindlichkeit feststellen, wie sie jüngst G. Sticker[138]) als charakteristisch für Hysterie beschrieben hat.

Wenn ich in Uebereinstimmung mit vielen älteren Autoren und zugleich im vollen Rüstzeug der modernen Untersuchungstechnik behaupte, dass zahlreiche Chlorotische nur subjective Verdauungsbeschwerden haben, ohne eine krankhafte Verminderung der Leistungsfähigkeit, und ohne dass die Beschwerden durch den thatsächlichen Ablauf der Verdauungsvorgänge, durch anatomische Veränderungen und durch Anomalien der motorischen und secretorischen Functionen begründet wären, so habe ich auf der anderen Seite um so schärfer zu betonen, dass auch echte Störungen der Verdauungswerkzeuge bei Chlorotischen beobachtet sind, Störungen, von denen es zum Teile noch strittig ist, ob sie die Chlorose nur nebensächlich und in lockerem Zusammenhang mit ihr begleiten, ob sie Folgen der Chlorose sind oder gar die Chlorose hervorrufen können.

2. Die Lage der Bauchorgane. Corset.

Der alte und immer vergebliche Kampf der Aerzte gegen die unvernünftige Bekleidung der Frauen, insbesondere gegen das Corset, ist in letzter Zeit von dem Gesichtspunkte aus neu aufgenommen, dass durch die Einengung der unteren Brustapertur und die Herabdrängung der Baucheingeweide Nachteile entstehen, die zur Chlorose führen. Der Zusammenhang zwischen Ursache und Wirkung ist verschieden ausgelegt. O. Rosenbach[139]) sieht in dem Corset im wesentlichen ein Athmungshindernis, das ungenügende Sauerstoffzufuhr veranlasse; der Sauerstoffmangel aber sei eine Ursache für Hämoglobinzerfall und Anämie. Richtiger ist die weitere Bemerkung Rosenbach's, dass die Schnürbrust den Magen zusammendrücke und die Aufnahme genügender Nahrung hindere. Doch ist hierin noch keine ausreichende Erklärung für die Entstehung eines so typischen Krankheitsbildes wie Chlorose zu erblicken. Mangelhafte Ernährung kann Störungen des Wachstums, Abmagerung, Anämie nach sich ziehen; dem Krankheitsbild der Chlorose gleichen aber die Folgezustände keineswegs.

Viel eingehender und beachtenswerter als Rosenbach's Aphorismen über die Beziehungen zwischen Corset und Chlorose sind die Studien von

Meinert.[140]) Auf der zehnten Versammlung der Gesellschaft für Kinderheilkunde (Nürnberg 1893) berichtete Meinert über die Resultate der Magenaufblähung bei Chlorotischen; er hatte die Aufblähung teils durch Lufteinblasung, teils durch Kohlensäureentwicklung bewerkstelligt und fand bei starker Aufblähung sowohl die untere als die obere Grenze des Magens tiefer als normal. Aus den zahlreichen Abbildungen geht hervor, dass es sich wesentlich um eine Herabdrängung der pars pylorica handelte. Meinert gebraucht hierfür den von Glénard adoptierten Namen „Gastroptose"; neuerdings ist der Name „Gastrokateixie" = Verschiebung des Magens, in Vorschlag gebracht, C. A. Meltzing.[141]) Der Grad der Magenverschiebung war zum Teil recht erheblich; wir finden sowohl in der genannten Abhandlung wie in späteren Veröffentlichungen desselben Verfassers[142]) zahlreiche Fälle, wo die untere Curvatur des Magens handbreit unter dem Nabel stand. Als Ursache der Gastroptose bezeichnet Meinert die Schnürwirkung des Corsets. Die Richtigkeit der Beobachtungen vorausgesetzt, kann in der That keine andere Ursache in Betracht kommen; denn es handelt sich fast durchgehends um sehr junge Mädchen in den Entwicklungsjahren, mit straffen Bauchdecken; Meinert fügt ausdrücklich hinzu, in wie erschreckendem Umfange schon bei sehr jungen Mädchen seines Wirkungskreises das Tragen enger Corsets beliebt sei. Bemerkenswert ist der weitere Gedankengang, den Meinert über die ursächlichen Beziehungen zwischen Gastroptose und Chlorose verfolgt: die Lageveränderung des Magens bedinge eine Zerrung und Reizung der sympathischen Nerven, insbesondere des Plexus solaris, unter dessen Einfluss die Blutverteilung und die Hämoglobinbildung in der Milz stehe; letztere werde durch die Schädigung des sympathischen Geflechts beeinträchtigt, und so käme die Anämie zu Stande. Der krankhaften Reizung des sympathischen Geflechts entspringe auch der spontane und durch Druck sich steigernde epigastrische Schmerz, über den Chlorotische häufig klagen; ferner leitet er Erscheinungen wie Hyperhidrosis, Acne faciei, seborrhoische Eczeme von den krankhaften Erregungen des Bauchsympathicus ab. Wir sehen, dass die Lehren Meinert's aus zwei scharf zu sondernden Teilen bestehen; im ersten Teile handelt es sich um anatomische Thatsachen, die einer Nachprüfung zugänglich sind und eine solche ihrer Wichtigkeit halber herausfordern; im zweiten Teile handelt es sich um Hypothesen und Theorien, die durch dunkle Gebiete führen und zu ihrer Stütze immer neuer Hypothesen bedürfen. An Bestätigungen und Widersprüchen hat es nicht gefehlt. Mit Meinert übereinstimmend lautet die Arbeit von J. Boudou[143]) und ferner die Mitteilungen von Ageron[144]) auf dem 14. Congress für innere Medicin; in vielen, und zwar recht wichtigen Punkten abweichend sind die Arbeiten von Martius-Meltzing,[145])

Leo-Brüggemann,[146]) A. Huber.[147]) Es galt folgende Fragen zu beantworten:

1. Ist das gleichzeitige Vorkommen von Chlorose und Gastroptose in der That so häufig, wie Meinert behauptet, und ist die Gastroptose bei Chlorotischen so viel häufiger als bei anderen nicht chlorotischen jugendlichen Individuen beiderlei Geschlechts, dass auf einen innigen Zusammenhang zwischen Chlorose und Gastroptose geschlossen werden darf?

2. Handelt es sich in den von Meinert bezeichneten Fällen thatsächlich um Gastroptose oder sind seine Aufblähungsresultate anders zu erklären?

Huber vermisste in zwei Fällen ausgesprochener Chlorose „jede Andeutung von Gastroptose“; Angaben über die Untersuchungsmethode fehlen. Martius und Meltzing bedienten sich der Durchleuchtung des Magens und fanden: „Das Durchleuchtungsbild des mit Wasser gefüllten Magens hatte bei sechs chlorotischen Individuen dieselben Grenzen wie bei vier nicht chlorotischen Weibern, und diese Grenzen stimmten wiederum mit jenen überein, welche man früher bei gesunden männlichen Individuen gefunden hatte.“ Meinert[148]) erhob den Einwand, die Gastrodiaphanie gebe unsichere und trügerische Resultate; es ist aber Martius[145]) gelungen, diese Bedenken zu zerstreuen. Martius-Meltzing bedienten sich in anderen Fällen der Methode von Meinert (Aufblähung des Magens mit 6·0 *gr* Acid. tartar. und 8·0 *gr* Natr. bicarb.) und bekamen in keinem Falle von Chlorose die kleine Curvatur zu Gesicht, deren deutliches Hervortreten Meinert mit Recht als wichtiges Zeichen der Gastroptose bezeichnete. Leo und Brüggemann konnten sich zwar von dem Tiefstand der grossen Curvatur nach starker Aufblähung des Magens überzeugen, vermissten aber in der Regel den gleichzeitigen Tiefstand der kleinen Curvatur; sie erkennen daher die Gastroptose als regelmässige Begleiterscheinung der Chlorose nicht an. — Ich selbst kann einige Beobachtungen hinzufügen, die nicht ohne Interesse sein dürften. Ich habe seit Meinert's ersten Publicationen der Frage Aufmerksamkeit gewidmet. Im ganzen konnte ich innerhalb drei Jahren nur sechs Chlorotische auf Gastroptose genau untersuchen, die nie ein Corset getragen und deren Brust und Bauch keine Spuren beengender Kleidung erkennen liessen. In keinem der Fälle war Gastroptose vorhanden (Methode: starke Aufblähung mit Kohlensäure); die untere Magengrenze lag fünf Mal oberhalb des Nabels, ein Mal 1 *cm* tiefer; die kleine Curvatur wurde niemals sichtbar. Nach Beginn, Krankheitsbild und Verlauf handelte es sich um echte Chlorose; die Mädchen standen im Alter von 15—17 Jahren. Zwei derselben waren Fabrikarbeiterinnen, vier gehörten den gebildeten Ständen an. Ausserdem habe ich eine Anzahl Chlorotische untersucht, die sich in mehr oder weniger engen Corsets zu

bewegen pflegten; bei ihnen habe ich mehrmals erheblichen Tiefstand der unteren Magengrenze und das Hervortreten der kleinen Curvatur gesehen, in anderen Fällen dagegen vermisst; Zahlenangaben kann ich hierüber nicht machen, weil ich auf die Aufzeichnung dieser Fälle weniger Gewicht legte.

Wie jetzt die Dinge liegen, kann die Lehre Meinert's: dass bei allen Chlorotischen Gastroptose zu beobachten sei, nicht aufrechterhalten werden. Wir erkennen vollständig die Richtigkeit der Beobachtungen Meinert's an, verlangen aber auch von ihm das Zugeständnis, dass nicht er allein im Stande sei, über die Gegenwart oder Abwesenheit von Gastroptose zu urteilen, und dass die negativen Resultate anderer sachkundiger Beobachter von ihm ebenso gewürdigt werden wie die seinigen. Man kann doch ernsthaften Forschern, die sich eingehend mit der Pathologie der Verdauungsorgane beschäftigt haben, nicht vorwerfen, dass sie eine Gastroptose nicht zu erkennen vermöchten! Geringe Grade derselben sind freilich immer schwer festzustellen; hohe Grade von Gastroptose, wie sie Meinert bei seinen Patientinnen fand, geben dem Kundigen aber ein charakteristisches Bild, welches Irrtümer ausschliesst — gleichgültig ob man sich dieser oder jener kleinen Abweichung von den gebräuchlichen Untersuchungsmethoden bedient. Die Ursache der Widersprüche dürfte in erster Linie in der Verschiedenheit des Beobachtungsmaterials liegen; wenn in der That, wie es den Anschein hat, in dem Wirkungskreise Meinert's das frühzeitige und starke Schnüren die Regel ist, so wird er natürlich sehr häufig Lageveränderungen der Bauchorgane zu sehen bekommen; umsomehr Vorsicht ist dann aber bei den Schlussfolgerungen geboten. Von grösster Wichtigkeit und von Meinert nicht genügend gewürdigt scheint mir seine Angabe, dass von 400 Frauen mit Gastroptose und jenseits des 30. Lebensjahres nur die Hälfte chlorotisch gewesen waren; über diese Thatsache hilft sich Meinert zwar mit der Hilfshypothese hinweg, Gastroptose allein bringe noch keine Chlorose, sondern es müsse erst eine krankhafte Reizung des Sympathicus (die „gastroptische Krise“) hinzutreten. Andere, die nüchterner denken als der Schöpfer der neuen Theorie, dürften in jenem Zahlenverhältnis eher eine Warnung vor der ursächlichen Verquickung der beiden Krankheitszustände erblicken. Die endgiltige Entscheidung kann meines Erachtens nur auf einem Boden gesucht werden, wo die Einschnürung des Oberbauches und die künstliche Lageveränderung des Magens seltener ist. In der richtigen Würdigung dieses Beweisstückes führt Meinert Stimmen und Urteile aus überseeischen Ländern an, in denen die Unsitte des Schnürens nicht bestehe und Chlorose selten vorkommen solle. Ohne eingehende Berücksichtigung aller Lebensverhältnisse sind solche Beweismittel aber wertlos. Wichtiger sind uns einstweilen die Beobachtungen

der heimischen Verhältnisse. Seit geraumer Zeit macht sich eine mächtige Strömung gegen das Tragen einengender Schnürleiber bei jungen Mädchen geltend; schon jetzt achten zahlreiche Frauen der gebildeten Stände sorgfältig auf die gesundheitsmässige Kleidung ihrer Töchter und lassen sie weiche, nachgiebige Mieder tragen, die über den Schultern Halt finden und ihren Zweck, die Brüste zu stützen, erfüllen, ohne den Bauch zu schnüren. Die Strömung wird um sich greifen; wir dürfen hoffen, dass die sociale Frauenbewegung, die der wachsenden Selbstachtung der Frauen Rechnung trägt, in dieser Beziehung mehr erreichen wird als das seit Jahrhunderten wiederholte Mahnwort der Aerzte. In meinem eigenen Wirkungskreis bin ich den Reformbestrebungen betreffs der Kleidung junger Mädchen sehr oft begegnet, und doch fand ich unter den vernünftig gekleideten Mädchen viele, die der Bleichsucht nicht entgangen waren.

Ich habe nach den bisherigen Publicationen und nach eigenen Erfahrungen mein Urteil dahin abzugeben, dass zwar Lageveränderungen der Baucheingeweide, speciell des Magens, bei Chlorotischen ebenso wie bei anderen Frauen, die unzweckmässig gekleidet sind, häufig vorkommen, dass manchmal sogar bedeutende Grade der künstlichen Misstaltung beobachtet werden, aber der genetische Zusammenhang zwischen Lageveränderung der Organe und Chlorose sehr unwahrscheinlich ist.

3. Magenatonie, Magenerweiterung.

Die überraschenden Ergebnisse Meinert's haben auch eine andere Deutung erfahren, als der Autor ihnen gegeben. Leo,[146]) der sich am eingehendsten mit der Frage beschäftigte, lässt freilich zu, dass bei Mädchen, die sich geschnürt haben, eine Tief-, respective Querstellung des Magens vorkomme, er bestätigt ferner den häufigen Tiefstand der unteren Magengrenze (nach der Aufblähung bis unterhalb des Nabels, höchstens 3—4 Querfinger tiefer); er nimmt aber als wesentliche Ursache der letzteren krankhafte Nachgiebigkeit und Dehnbarkeit der Magenwände an, einen Zustand, den man mit Atonie bezeichnen kann. Wir begegnen hier einer Auffassung, die schon früher laut wurde, am frühesten von Seiten Pentzoldt's,[149]) der die Magenbeschwerden der Chlorotischen vermutungsweise auf Magenerweiterung zurückführte. Zwischen Magenatonie und Magenerweiterung besteht nur ein gradueller Unterschied; wir besprechen daher beide gemeinsam.

Am schärfsten betonen französische Autoren das häufige Vorkommen von Magenerschlaffung, insbesondere C. Bouchard,[150]) der eine mehr oder weniger ausgesprochene Dilatation des Magens in 80% aller Fälle von Chlorose gefunden zu haben angiebt. Aehnlich äussert sich Bouchard's

Schüler Couturier:[151]) er meint, dass Chlorose sowohl in Folge von Magenerweiterung entstehen, als auch ihrerseits den Grund zur Magenerweiterung legen könne.

Hayem[152]) hat bei 37 Patientinnen 27 Mal Erweiterung festgestellt (24 Mal in geringem Grade, 3 Mal hochgradig). Symons Eccles[153]) vermisste sie kaum jemals bei Chlorotischen. Von deutschen Autoren bekennen sich Neusser[154]) und A. Pick[155]) zu ähnlichem Urteil.

Leider ist nicht in allen Publicationen die Möglichkeit klarer Einsicht in die Berechtigung der Diagnose „Magenerweiterung" gegeben. Den Mitteilungen Bouchard's und Hayem's und anderen ist entgegenzuhalten, dass sie allzuviel Gewicht auf das Vorhandensein von Plätschergeräuschen am Magen legten. Diese genügen doch nur ausnahmsweise, um die Diagnose zu sichern. Etwas mehr Vertrauen darf den Ergebnissen der Magenaufblähung geschenkt werden; ungewöhnlich starke Dehnungen, wie sie z. B. Meinert und Leo fanden, beweisen zum mindesten einen verringerten Widerstand der Magenwände gegen den Binnendruck und rechtfertigen einigermaassen die Diagnose der Atonie; man ist aber auch hier vielen Täuschungen ausgesetzt, weil Lage und Grösse des Magens individuell verschieden sind. Das Aufblähungsverfahren schützt z. B. nicht vor der Verwechslung leichter Grade von Gastroptose und leichter Grade von Atonie. Ferner ist in Betracht zu ziehen, dass ein Magen zwar durch Kohlensäureentwicklung abnorm gedehnt werden kann, aber dennoch den natürlichen Ansprüchen an seine motorische Kraft, wie sie die Nahrungsaufnahme mit sich bringt, vollauf genügt. Für die klinische Beurteilung, ob Magenatonie und Magendilatation mit motorischer Insufficienz vorliegen oder nicht, ist das Experiment der Aufblähung nur mit Vorsicht zu verwerten. Den Ausschlag darf nur die Untersuchung geben, ob der Magen den Speisebrei innerhalb derjenigen Zeit entleert oder nicht entleert, welche als normal zu betrachten ist; die Normalzeit schwankt bekanntlich je nach Grösse und Art der Nahrungsaufnahme, ist aber bei Innehaltung derselben Versuchsbedingungen so gleichmässig, dass sie einen zuverlässigen Standard abgiebt. Wenn man sich dieser Kriterien bedient, so wird die Zahl der Magenatonien bei Chlorotischen erheblich zusammenschrumpfen. Riegel, der von den deutschen Aerzten am eingehendsten sich mit den Magenstörungen der Chlorotischen beschäftigte, lässt seinen Assistenten K. Osswald[132]) schreiben: „Die motorische Thätigkeit des Magens war ausnahmslos sehr gut, häufig musste zur Untersuchung des Mageninhalts schon vier Stunden nach dem Probemittagsmahl ausgehebert werden, weil nach fünf Stunden kein Inhalt mehr vorhanden war." I. A. Hoffmann[156]) sagt: „Die Franzosen geben sehr bedeutende Magenstörungen an, erklären sogar Magendilatation bei Chlorose für häufig; bei uns habe ich nie eine echte Magendilatation bei

Chlorose gesehen.“ Ich habe nach eigenen Beobachtungen, die sich wie bei Riegel auf die Prüfung der Verdauungszeit stützen, eine vermittelnde Stellung einzunehmen. Ich spülte im Laufe der letzten zehn Jahre wohl bei mehr als 100 Chlorotischen den Magen aus, teils nach Probefrühstück, teils nach reichlicher Fleischmahlzeit. Nur bei 11 Patientinnen behielt der Magen die Speisen länger zurück als normal; bei der überwiegenden Mehrzahl war der Magen ebenso schnell oder gar schneller entleert als bei Gesunden. In 6 von jenen 11 Fällen ergab die Anamnese, dass die Personen schon seit früher Kindheit mit Magenstörungen zu kämpfen hatten.

Bei so grossen Meinungsverschiedenheiten, wie sie hier über eine verhältnismässig einfache Frage laut werden, muss die Erklärung in der Verschiedenheit des Begriffes „Magenatonie, Magendilatation“ und in der Verschiedenheit der Untersuchungsmethoden zu finden sein. Die Diagnosen der französischen Autoren beruhen zumeist auf dem Verhalten des Plätschergeräusches; der Thatsache, dass dieses Geräusch bei Chlorotischen leichter und länger nach den Mahlzeiten zu constatieren ist als bei gesunden Frauen mit straffen Bauchdecken, habe ich beizupflichten, aber nicht ihrer Deutung. Bei straffen Bauchdecken ist das Plätschergeräusch bei Gesunden schwer zu erzielen, falls nicht eine rein flüssige Nahrung vor kurzem genommen wurde. Tritt jedoch nach fester oder halbfester Kost das Geräusch leicht auf, so können verschiedene Gründe vorliegen:

1. Senkung des Magens — bei Chlorotischen ebenso wie bei anderen jungen Mädchen, die enge Mieder tragen, nicht selten vorkommend.

2. Abnorme Schlaffheit der Magenwände, so dass sie sich weniger fest um den Inhalt zusammenziehen; sie weichen der stossweisen Percussion aus und gestatten eine stärkere Erschütterung des Mageninhalts. Dieses ist häufig der Grund für die leichte Erzielung des Plätschergeräusches bei Chlorose.

3. Abnorme Verflüssigung des Inhalts, wodurch das Blasenwerfen der Flüssigkeit bei Erschütterung der Bauchdecken erleichtert wird. Dieser Grund liegt bei Chlorose gleichfalls häufig vor. Wer viele Chlorotische ausgehebert hat, wird bestätigen können, dass oft ein Mageninhalt von auffallend dünnflüssiger Beschaffenheit gewonnen wird. Spült man etwas frühzeitig aus, z. B. eine halbe Stunde nach dem Probefrühstück, so wird oft mehr Inhalt durch die Sonde entleert, als das Volum des Frühstücks betrug. Gleichzeitig giebt der Magensaft sehr starke Reactionen auf Salzsäure. Die Deutung ist klar: es wurde nicht nur ein superacider Saft, sondern auch eine überreiche Menge desselben abgesondert (Supersecretion). Verlässt man sich in diesen, wie mir scheint nicht gerade seltenen Fällen auf das Resultat der Palpation, so liegt die Verwechslung mit Atonie oder gar mit Dilatation nahe.

Ich halte es für wichtig, zu betonen, dass die motorische Leistungsfähigkeit in den meisten Fällen von Chlorose wohlerhalten ist, denn die Frage hat eine hervorragende Bedeutung für die Behandlung. Wir würden einem motorisch insufficienten Magen gegenüber ganz andere diätetische Maassregeln zu ergreifen haben als bei normaler Leistungsfähigkeit. Ich hatte häufig Gelegenheit, festzustellen, wie sehr die Lehre von der Magenerweiterung bei Chlorose das Handeln der Aerzte beeinflusst; z. B. sah ich mehrere junge Französinnen, denen von ihren Pariser Aerzten wegen angeblicher Magendilatation eine sehr knappe Diät verordnet war; die Folge dessen verband sich mit der Chlorose eine starke Abmagerung. Ich konnte in keinem dieser Fälle mich von der Existenz einer wahren Dilatation, beziehungsweise motorischen Insufficienz überzeugen und hatte die Genugthuung, die jungen Mädchen sich in kurzer Zeit bei reichlicher Kost vortrefflich erholen zu sehen.

4. Die Salzsäureabscheidung.

Manassein[157]) hatte bei anämischen Thieren (nach Aderlass) ein Darniederliegen der Salzsäureproduction des Magens gefunden. Es ist bezeichnend für eine gewisse Richtung in der Medicin, dass die Resultate dieses Thierexperimentes ohne Weiteres kritiklos auf die menschliche Pathologie übertragen wurden und die Lehre vom Salzsäuremangel bei Chlorose sich als selbstverständlich einbürgern konnte. Eine neue Therapie, die Behandlung mit Salzsäure, fusste auf ihr (Zander).[14]) Ich erinnere mich noch aus der Studienzeit, wie meine klinischen Lehrer, unter Hinweis auf Manassein's Versuche, die Frage erörterten, ob man den Chlorotischen sofort Eisen geben solle oder nicht besser eine Behandlung mit grossen Dosen Salzsäure vorausschicke. Auch heute noch kehren die Anpreisungen der Salzsäure und ihrer bedingungslosen Verordnung bei Chlorose immer wieder (O. Rosenbach,[158]) Edlefsen,[159]) K. Mordhorst),[160]) — stets unter Hinweis auf die alten Versuche Manassein's — eine seltsame Verherrlichung des Thierexperimentes und noch seltsamere Verkennung klinischer Thatsachen. Die Lehre vom Salzsäuremangel hat auch in der Theorie der Chlorose eine bedeutende Rolle gespielt; die vielcitierten und vielgepriesenen, von manchen zum Dogma erhobenen Hypothesen Bunge's[161]) fussen auf ihr.

Das Thierexperiment bei Seite geschoben und die ersten klinischen Untersuchungen bei chlorotischen Individuen ausgeführt zu haben, ist Riegel's[162]) Verdienst. Er berichtete zunächst über drei Fälle; der Mageninhalt gab starke Reactionen auf freie, überschüssige Salzsäure, die Acidität schwankte im ersten Falle zwischen 0·22 und 0·26%, im zweiten zwischen 0·23 und 0·30%, im dritten Falle zwischen 0·38 und 0·46%.

Die hohen Werte mussten auffallen. Später sind aus Riegel's Klinik zwei Arbeiten hervorgegangen, die erste Mitteilung Riegel's dahin ergänzend, dass hohe und sogar maximale Aciditätsgrade (durch Salzsäure bedingt, mit starkem Salzsäureüberschuss) nicht nur ausnahmsweise vorkommen, sondern die Regel bilden (Grüne,[163]) Osswald).[132]) Grüne verfügte über 19, Osswald über 21 Fälle. Die Aciditätswerte erhoben sich bis zu 0·58% ClH. Krankhaft herabgesetzter Salzsäureproduction begegneten die Autoren niemals, selbst nicht in Fällen, die mit ausgesprochenen dyspeptischen Erscheinungen einhergingen.

Von anderer Seite wurde an der Lösung der gleichen Frage lebhaft mitgearbeitet, nicht immer mit demselben Resultate. Aus Leube's Klinik liegt ein Bericht über 30 Fälle von Chlorose vor (Schätzel)[164]): 2 Mal war die ClH vermindert, 6 Mal normal, 22 Mal bestand Superacidität. Diese, den Lehren Riegel's im wesentlichen zustimmende Mitteilung ist um so bemerkenswerter, als früher eine Arbeit aus der gleichen Klinik (Ritter und Hirsch),[165]) auf nur zwei Fälle sich stützend, eine entgegengesetzte Meinung zum Ausdruck gebracht hatte. Ich selbst liess durch Rethers[132]) eine kleine Zahlenreihe veröffentlichen: von 20 Fällen reiner Chlorose hatten 8 übernormale Säurewerte (0·29—0·38%) mit starken Reactionen auf freie Salzsäure, bei 7 bewegten sich die Werte in normalen Grenzen (0·12—0·28%), bei 5 wurde bei mehrmaliger Ausheberung freie ClH vermisst; dazu kamen inzwischen noch 10 weitere Fälle, 8 mit Superacidität, 2 mit normalem Verhalten. Hayem[166]) fand unter 72 Fällen 42 Mal vermehrten, 28 Mal verminderten Salzsäuregehalt; 2 Mal waren die Zahlen normal. Cantu[167]) meldet, ebenso wie Riegel, als charakteristisch für Chlorose Ueberproduction von Salzsäure; nur bei sehr langer Dauer der Krankheit soll dieses Symptom fehlen. Im ganzen normale Säureverhältnisse, mit nur geringen und seltenen Abweichungen nach oben oder unten, verzeichnen Rosenheim,[137]) Buzdygan und Glucinski,[168]) Maurer,[169]) Schroth.[170]) Für das häufige Vorkommen von Salzsäureverminderung treten von den Autoren, die sich auf eigene Untersuchungen berufen können, nur Lenhartz[171]) und Neusser[154]) ein; bei Neusser fehlen genauere Zahlenangaben.

Ueberschauen wir die Gesamtlage, so geht eines mit Sicherheit hervor: von Salzsäuremangel als ständiger Begleiterscheinung kann keine Rede mehr sein, und weiterhin sind die kritiklose Ordination von Salzsäure und alle auf Salzsäuremangel basierten Chlorosentheorien nicht gerechtfertigt. Häufig, vielleicht überwiegend häufig, ist die Salzsäure im chlorotischen Magen sogar vermehrt; zum Teil sind Werte beobachtet, wie sie bei keiner anderen Krankheit vorkommen. Andererseits lehren die Berichte, dass die Superacidität, die sich bei den Kranken der Giessener Klinik so regelmässig ergab, nicht ein notwendiges Attribut der Chlorose

darstellt. Offenbar spielen allerlei Nebenumstände hier eine Rolle, z. B. landschaftliche Verschiedenheiten und die Lebensweise der Patienten. Ich habe mich bemüht, aus den eigenen Beobachtungen und aus den Krankengeschichten anderer — soweit sie etwas ausführlicher mitgeteilt sind — ein Urteil darüber zu gewinnen, ob der Grad der Anämie, das Alter der Patientinnen oder andere Dinge von Einfluss wären, und ob dem Säuregehalt des Magensaftes vielleicht bestimmte Verdauungsbeschwerden entsprächen. Ich konnte aber keine regelmässigen Beziehungen entdecken. Einer genaueren, ins Detail gehenden, vergleichenden Krankenbeobachtung wird es aber doch wohl gelingen, die Gründe aufzudecken, warum die zumeist normale oder vermehrte Salzsäureproduction in anderen Fällen einer Verminderung Platz macht. Auch über die Ursachen der hohen Salzsäurewerte lassen sich einwandsfreie Erklärungen noch nicht geben. Man könnte an den hohen Chlorgehalt des Blutes denken, der nach den Untersuchungen von W. v. Moraczewski[172]) die Chlorose auszeichnen soll. Vielleicht handelt es sich um eine vom Nervensystem abhängige Erscheinung: die Magenschleimhaut der Chlorotischen ist abnorm erregbar, hyperästhetisch (Th. Rosenheim);[137]) aus dieser Thatsache erklären sich einerseits die vielen subjectiven Beschwerden, andererseits gelangt in Folge der Hyperästhesie eine stärkere Erregung in die secretorischen Centren, die mit der Abscheidung eines abnorm sauren und häufig auch eines abnorm reichlichen (cf. S. 73 und 79) Magensaftes beantwortet wird.

5. Kotentleerung, Zersetzungsprocesse im Darm.

Ich würde hier nicht noch einmal auf das Verhalten des Stuhlganges bei Chlorotischen zurückkommen, wenn sich nicht eine praktisch und theoretisch wichtige Frage damit verquickt hätte. Nachdem von älteren Autoren die Neigung der Chlorotischen zu Stuhlträgheit nur als eine häufige Begleiterscheinung der Krankheit erwähnt und mit der Schwäche des blutarmen Darmes, mit Schwäche der Bauchmuskeln und mit mangelhafter Secretion der Darmsäfte begründet wurde, haben später Duclos,[20]) Sir Andrew Clark,[19]) Ch. Bouchard,[150]) Nothnagel[21]) und andere der Verstopfung eine ursächliche Bedeutung für die Chlorose beigelegt. Der Gedankengang war folgender: bei Kotstauungen kommt es zu abnormen Zersetzungen im Darmcanal, insbesondere zu gesteigerter Eiweissfäulnis; es bilden sich giftige Substanzen, die in das Blut aufgenommen werden und, dort kreisend, das Hämoglobin zerstören oder die blutbildenden Organe schädigen und lähmen.

In anderer Ideenverbindung rechnet auch Bunge[161]) mit der gesteigerten Eiweisszersetzung; er legte den Schwerpunkt auf die Entstehung grosser Mengen von Schwefelwasserstoff aus den faulenden Eiweisskörpern

und die feste Bindung des Eisens durch denselben. Bunge[1]) hat diese Hypothese allerdings später als unhaltbar zurückgezogen; ich muss sie aber doch erwähnen, um zu zeigen, in welchem Umfange die Lehre von gesteigerter Eiweissfäulnis im Darm die Geister beschäftigte. Als Ursache der Verstopfung wird von Sir Andrew Clark[19]) die Veränderung der Lebensgewohnheiten bezeichnet, die sich bei jungen Mädchen während und nach der Pubertätsentwicklung vollzieht: Mangel an Bewegung, Gebrauch des Corsets, ungenügende Nahrungsaufnahme wegen Furcht vor Fettleibigkeit; ferner sei bei Mädchen dieses Alters das Schamgefühl häufig so fein entwickelt, dass sie sich scheuten, in der Nähe des Closets gesehen zu werden, und daher lieber so wenig als möglich diesen Ort aufsuchten. Es entstehe dadurch gewohnheitsmässige Obstipation. Hüllmann[173]) legt mehr Gewicht auf die anatomischen Veränderungen der Beckenorgane; durch das Wachsen und Ausreifen der Geschlechtsorgane soll ein Druck auf den Mastdarm ausgeübt und seine Entleerung erschwert werden. Diese und ähnliche Auffassungen haben natürlich entsprechende therapeutische Vorschläge gezeitigt, dahin gehend, die Chlorose in erster Linie durch Regelung der Stuhlentleerung zu bekämpfen (Duclos, Clark, Hüllmann, Nothnagel und andere). Die Frage hat also ein eminent praktisches Interesse; sie ist teils durch klinische Beobachtung, teils durch chemische Untersuchung der Ausscheidungen zu beantworten.

Klinischerseits ist zunächst die Thatsache anzuerkennen, dass viele Chlorotische an ausgesprochener Stuhlträgheit leiden; um das für die Pathogenese der Chlorose verwerten zu können, müssten wir eine Statistik haben, welche erlaubte, die Stuhlverhältnisse bei chlorotischen und bei nichtchlorotischen Mädchen und Frauen zu vergleichen. Eine solche Zahlenreihe ist niemals veröffentlicht; es dürfte auch schwierig sein, sie in überzeugender und exacter Weise anzulegen. Ich habe mich schon oben dahin geäussert, dass nach eigenen Ermittlungen ein diesbezüglicher Unterschied bei chlorotischen und nichtchlorotischen Mädchen durchaus nicht festzustellen war. In meinem jetzigen Wirkungskreise scheint mir die Stuhlträgheit viel häufiger die Krankheit zu begleiten, als ich früher jemals beobachtete. Ich habe hier in 60% der Fälle Obstipation zu verzeichnen; nur einmal war die Stuhlträgheit wirklich bedeutend und schwer zu bekämpfen, im übrigen handelte es sich um kleine Unregelmässigkeiten, die periodenweise auftraten und — wenn nicht bekämpft — die Entleerungen um einen bis zwei Tage verzögerten. Es sei aber sofort hinzugefügt, dass ich nicht nur bei Chlorotischen, sondern auch bei anderen jungen Mädchen der Stuhlträgheit hier viel häufiger begegnet bin als an anderen Orten.

Aus meinem früheren Wirkungskreise an der Giessener und an der II. Berliner medicinischen Klinik stammt folgende Statistik über 182 Chlorosefälle:

regelmässige tägliche Entleerungen, ohne Abführmittel, bei	101	Patientinnen	= 55·5%
Entleerungen durchschnittlich alle ein bis anderthalb Tage bei	5	„	= 2·7%
Entleerungen durchschnittlich alle anderthalb bis zwei Tage bei	14	„	= 7·7%
Entleerungen durchschnittlich alle zwei bis drei Tage bei	40	„	= 21·9%
Entleerungen durchschnittlich alle drei bis vier Tage bei	9	„	= 4·9%
Neigung zu Durchfall bei	9	„	= 4·9%
Wechsel zwischen Stuhlträgheit und Durchfall bei	4	„	= 2·2%

Aus den Zahlenreihen geht — wie ich wohl sagen darf in Uebereinstimmung mit den Erfahrungen der meisten Aerzte — deutlich hervor, dass Obstipation zwar eine häufige, aber sicher keine regelmässige Begleiterscheinung der Chlorose ist. Als Krankheitsursache sie zu bezeichnen, liegt kein Grund vor.

Noch viel stärker als das häufige Fehlen der Obstipation im Krankheitsbilde der Chlorose fällt ins Gewicht, dass wir in der Praxis unendlich oft, und zwar in allen Lebensaltern, geringe, mittlere und hohe Grade von habitueller Obstipation antreffen, ohne die geringsten Zeichen der Chlorose und mit gänzlich anderen Folgeerscheinungen, als sie der Chlorose entsprechen. Nur dogmatische Voreingenommenheit kann sich gegen die Beweiskraft dieser Thatsache blind stellen.

Obwohl nach dem Gesagten weder die Stuhlträgheit eine regelmässige Begleiterscheinung der Chlorose ist, noch die Folgen der Stuhlträgheit mit dem Symptomenbild der Chlorose übereinstimmen, ist der Kernpunkt der ganzen Frage damit nicht getroffen. Es handelt sich ja darum, ob im Darmcanal abnorme Zersetzungen vor sich gehen und Gifte gebildet werden, so dass man intestinale Autointoxication als Ursache der Chlorose mit in Betracht ziehen müsste. Die Beantwortung davon abhängig zu machen, ob bei Chlorotischen die untersten Darmabschnitte etwas mehr oder weniger träge arbeiten, zeugt für eine recht oberflächliche Betrachtungsweise. Die schwersten enterogenen Intoxicationen, die wir kennen, z. B. der Choleraanfall, sind mit stürmischen Entleerungen verbunden; bei der Anwesenheit von Darmparasiten entstehen vollständig unabhängig von etwaiger Stuhlträgheit schwere toxische Anämien (z. B. die Botriocephalus-Anämie); auch bei anderen Stoffwechselerkrankungen, deren Ursprung zweifellos in abnormen Zersetzungen des Darminhalts ruht (Diaminurie, Alkaptonurie), ist das Verhalten des Stuhlganges nur von untergeordneter Bedeutung. Wir haben uns daher nach anderen Kriterien umzusehen und vor allem nachzuforschen, ob etwa abnorme Zersetzungsproducte wirklich auffindbar sind. Den ersten Schritt nach dieser Richtung bezeichnet die Arbeit von Th. Rethers.[132]). Nachdem bis dahin nur wenige Angaben über den Indicangehalt des chlorotischen Harns vorlagen (Hennige,[174]) Heinemann,[175]) Senator,[176]),

Ortweiler)[177]) — man fand die Indigoreaction mit seltenen Ausnahmen schwach — veranlasste ich Rethers, bei einer grösseren Anzahl von Chlorotischen die gesamte Menge der Aetherschwefelsäure des Harns zu bestimmen, weil diese Verbindungen (Indol, Scatol, Phenyl-Schwefelsäure) einen guten Maasstab für den Umfang der fauligen Eiweisszersetzungen im Darm und für die Resorption der Fäulnisproducte abgeben.

Zur Untersuchung kamen 18 Chlorotische, fast ausnahmslos schwere Fälle. Die Nahrung blieb bei allen Versuchspersonen quantitativ und qualitativ annähernd dieselbe (viel Eiweiss, wenig Kohlenhydrate und Milch). Unter gleicher Kost hatte ich bei gesunden, meist weiblichen Individuen in der Regel Tagesmengen von 0·12 bis 0·25 *gr* Aetherschwefelsäure gefunden, einige Male etwas mehr, selten weniger. Von den 18 Chlorotischen schieden aus (Mittelwerte aus mehrtägiger Harnuntersuchung):

über 0·3 *gr*	3 Personen
0·25—0·3 *gr*	5 „
0·2—0·25 *gr*	1 Person
unter 0·2 *gr*	9 Personen

Rethers schloss hieraus, dass zwar gastro-intestinale Störungen, welche Vermehrung der Eiweissfäulnis bringen, bei Chlorotischen nicht selten vorkommen, aber nicht häufig genug, um sie für die Entstehung der Chlorose verantwortlich machen zu dürfen.

Nach dem Erscheinen der Rethers'schen Dissertation habe ich selbst noch bei vier chlorotischen und bei vier gesunden Mädchen Parallelversuche angestellt. Die Kost war stets die gleiche wie in Rethers' Versuchen. Im Mittel von drei Tagen enthielt der Harn der Chlorotischen: 0·17—0·19—0·25—0·26 *gr* Aetherschwefelsäure und der Harn der gesunden Mädchen: 0·165—0·21—0·24—0·28 *gr*.

Wie Albu[178]) mit Recht bemerkt, ist damit das letzte Wort noch nicht gesprochen; einstweilen ist nur der Beweis geliefert, dass diejenige Art der Eiweisszersetzung, welche in Bildung von aromatischen Substanzen gipfelt, für die Entstehung der Chlorose nicht von ausschlaggebender Bedeutung sein kann. Es würden z. B. noch die Ptomaïne und giftigen Eiweisskörper in Frage kommen. Auf letztere weisen die Hypothesen Forchheimer's[22]) hin. Es hat aber gar keinen Zweck, hierüber Betrachtungen anzustellen, ehe nicht das Gebiet der positiven Kenntnisse erheblich vergrössert ist.

6. Die Nahrungsresorption.

Untersuchungen über Nahrungsresorption vermitteln die Kenntnis der Gesamtleistung des Magendarmcanals; sie sind bei Chlorose nur

spärlich ausgeführt. Das bisher Bekannte stelle ich in einer kleinen Tabelle zusammen:

Autor	Dauer des Versuchs	Nahrung pro Tag			Verlust im Kot pro Tag		
		Trocken-substanz	Stick-stoff	Fett	Trocken-substanz	Stick-stoff	Fett
Wallerstein[113])	6 Tage	347 *gr*	16·46 *gr*	39·26 *gr*	16·3 *gr*	1·16 *gr*	4·96 *gr*
Lipmann-Wulf[75]) und v. Noorden	7 „	441 „	12·88 „	85·86 „	22·4 „	0·97 „	4·22 „
	7 „	488 „	13·06 „	98·47 „	23·5 „	0·84 „	4·97 „
	5 „	483 „	12·78 „	93·65 „	24·2 „	1·17 „	5·10 „

Es handelte sich jedesmal um schwere Erkrankung. Als Resultat ergiebt sich eine normale Aufsaugung der Trockensubstanz, des Stickstoffs und des Fettes. Auffallend könnte nur die schlechte procentige Ausnützung des Fettes bei der Patientin Wallerstein's erscheinen; es traten nämlich 12·63 % des Nahrungsfettes (beziehungsweise der ätherlöslichen Substanzen) in den Kot über. Diese hohe Verhältniszahl darf aber nicht überraschen und nicht als pathologisch bezeichnet werden, weil ja die Nahrung sehr wenig Fett enthielt, und bekanntlich bei kleiner Fettaufnahme die relative Ausnützung sich immer ungünstig gestaltet (v. Noorden).[179])

Immerhin sind noch weitere Untersuchungen wünschenswert. In seltenen Fällen werden nämlich die Fäces der Chlorotischen den grauen Fettstühlen der Ikterischen ähnlich (v. Jaksch[180]), Nothnagel);[181]) es scheint sich immer um ein schnell vorübergehendes Ereignis zu handeln. Mir ist nur zweimal grauer Fettstuhl bei Chlorose zu Gesicht gekommen, obwohl ich seit acht Jahren in jedem einzelnen Falle darauf geachtet habe. Die eine Kranke nahm die gewöhnliche gemischte Hospitalkost; der Kot, von grauem, thonfarbenem Aussehen, enthielt 31·2 % Fett in der Trockensubstanz, also durchaus nicht übermässig viel. Leider war die Patientin so unzuverlässig, dass ein genauer Ausnützungsversuch nicht unternommen werden konnte; nach wenigen Tagen hatte der Stuhlgang übrigens seine graue Farbe verloren und erhielt sie während der ganzen Beobachtungsdauer nicht wieder. In späteren Fällen wird man vor allem darauf zu achten haben, ob es sich bei den grauen Stuhlgängen der Chlorotischen mehr um Fettreichtum oder mehr um Gallenarmut handelt. Völliger Mangel an Gallenfarbstoffderivaten liegt sicher nicht vor, wie ich in Uebereinstimmung mit Nothnagel in meinem Falle feststellen konnte. Verminderung des Hydrobilirubins ist aber nicht selten. Ich werde hierauf an anderer Stelle näher einzugehen haben.

7. Die Milz.

Nach dem Urteil der älteren Autoren zeigt die Milz der Chlorotischen keine Veränderungen, insbesondere soll sie nicht vergrössert sein.

Immermann[182]) bezeichnet es z. B. als „durchaus exceptionell, dass Führer[183]) und Scharlau[184]) in zwei Fällen, welche zur Obduction kamen, die Milz vergrössert, weich und pigmentiert gefunden haben". In einigen späteren Obductionsprotokollen, die ich durchsah, ist von Milztumor nichts erwähnt. Eine Ausnahme machen Fälle, wo Complicationen vorlagen, die auch sonst zu Milzschwellung führen, z. B. pyämische Processe; hierhin gehört unter Anderem der Fall Mildner's[132]) mit schwerem Decubitus und infectiöser Venenthrombose und der Fall Le Sage's[132]) mit Sinusthrombose und eiteriger Perioophoritis. — Von klinischer Seite ist dagegen in den letzten Jahren öfters auf das Vorkommen von Milztumor bei hochgradiger Chlorose hingewiesen. Jacobi[48]) fand ihn in fünf von sieben Fällen und betrachtet ihn als regelmässigen Befund bei schwerer Erkrankung. Chvostek[185]) meldet 21 Mal Milzvergrösserung unter 56 Fällen: 13 Mal war der vordere Milzpol tastbar, 8 Mal war die Vergrösserung nur für die Percussion nachzuweisen. Meistens fehlte ausser Chlorose jede sonstige Ursache des Milztumors; in anderen Fällen liess sich das nicht mit gleicher Bestimmtheit sagen. Chvostek meint, dass im Blute der Chlorotischen sich lebhafte Regenerationsvorgänge abspielen; mit diesen bringt er den Milztumor in Zusammenhang. Rummo und Dori[186]) fanden häufig Milztumor, als sie Chlorotische mit subcutanen Injectionen von citronensaurem Eisenoxyd-Ammoniak behandelten. Der Milztumor trat auf, während die Chlorose sich besserte und die Regeneration des Blutes lebhaft von Statten ging. In Jacobi's Fällen war es umgekehrt: der Milztumor verschwand mit Abheilung der Chlorose. Anscheinend unbekannt mit den Arbeiten seiner Vorgänger, berichtet auch Clément[28]) über das häufige Vorkommen von Milztumor bei Chlorose. Ein neuer Autor, eine neue Erklärung! Clément betrachtet die Milzschwellung als Beweis für die infectiöse Natur der Chlorose.

In den Krankengeschichten der Giessener und der Berliner zweiten medicinischen Klinik finde ich 168 Mal Angaben über das Verhalten der Milz bei Chlorotischen.

Milz nicht palpabel, Dämpfung schmäler als 7 *cm*	in	122 Fällen	= 72·6 %
„ „ „ „ breiter „ 7 „	„	21 „	= 12·5 %
„ durch Palpation vergrössert nachzuweisen	„	15 „	= 8·9 %
„ „vergrössert", ohne nähere Angaben . .	„	10 „	= 6·0 %

Bei den Chlorotischen, die ich in der Sprechstunde oder bei Consultationen während der letzten zwei Jahre untersuchte und bei denen es sich fast ausnahmslos um sehr hochgradige Anämien handelte, war die Milz viel häufiger als nach den Angaben der Krankenhausstatistik tastbar. In 45 % der Fälle überragte sie bei Inspirationsstellung des Thorax den Rand des Rippenbogens.

Ob jedesmal, wenn bei Chlorotischen die Milzdämpfung verbreitert und die Spitze der Milz fühlbar ist, das Organ auch wirklich entsprechend vergrössert sei, darf bezweifelt werden. Wir haben es ja häufig mit Mädchen und jungen Frauen zu thun, bei denen die Lage der Baucheingeweide durch unzweckmässige Kleidung verändert ist. Die Milz beteiligt sich gern an der Verschiebung, und oft dürfte es sich mehr um eine wandernde oder verlagerte als um eine vergrösserte Milz handeln.

Diese Einwände treffen jedoch nur einen unbestimmten Teil der Beobachtungen. Vielmals ist an wahrer Vergrösserung der Milz nicht zu zweifeln. Eigener Erfahrung nach scheint der Milztumor nur der schweren chlorotischen Anämie zuzukommen, und bei der Heilung sich schnell zurückzubilden.

Vielleicht geben diese Zeilen die Anregung, dem Verhalten der Milz bei Chlorose mehr Beachtung zu widmen; es verlohnt sich bei der Spärlichkeit der Nachrichten einstweilen nicht, in Betrachtungen über die Bedeutung der Milzanschwellung bei Chlorose einzutreten.

E) Die Geschlechtsorgane.

Ich habe an früheren Stellen mehrfach hervorgehoben, dass enge Beziehungen zwischen dem Genitalapparate und den zur Chlorose führenden Störungen der Blutbildung nicht abzulehnen seien. Nach meiner Annahme handelt es sich um Stoffwechselanomalien im Gebiete der Sexualapparate (cf. S. 10 und 18).

Hier sollen uns nur die Störungen beschäftigen, die der objectiven Untersuchung und Beurteilung zugänglich sind. In Betracht kommen vor allem die anatomischen und die menstruellen Anomalien.

1. Entwicklungsstörungen.

Die pathologische Anatomie unter dem Vortritt von Rokitansky[97]) und Virchow[1]) lehrt, dass bei Individuen, die an schweren und unheilbaren Formen von Chlorose gelitten haben, häufig mangelhafte Entwicklung der Genitalien gefunden werde. Die Sectionsprotokolle, auf die es hier ankommt, berichten zumeist über Kleinheit des Uterus (Uterus infantilis) und über Kleinheit und Follikelarmut der Ovarien. Es wäre eine sehr dankenswerte Aufgabe für gemeinsame Arbeit der pathologischen Anatomie und der Klinik, eine grössere Statistik über diese Verhältnisse herbeizuschaffen. Ich habe fast sämmtliche Sectionsberichte über Chlorosefälle, die veröffentlicht sind, durchgesehen; das Ergebnis lohnte die Mühe nicht. Nur in 37 Fällen fanden sich Angaben über das anatomische Verhalten der Sexualorgane; 25 Male lautete die Beschrei-

bung so, dass mit einiger Sicherheit die Gegenwart von Entwicklungsstörungen an Uterus oder Ovarien anzunehmen war. Viel wichtiger als diese Art von Statistik würde es sein, von den anatomisch erwiesenen Entwicklungsstörungen auszugehen und dann festzustellen, ob die betreffenden Individuen im Leben Chlorose durchgemacht hatten oder nicht.

Im Hinblick auf die Unzulänglichkeit des pathologisch-anatomischen Materials ist es um so lebhafter zu begrüssen, dass H. Stieda[9]) durch klinisch-gynäkologische Untersuchungen die Frage zu lösen unternahm.

Stieda untersuchte in der gynäkologischen Poliklinik zu Freiburg, ob Zustände, die wir als Hemmungsbildungen oder Entwicklungsstörungen bezeichnen müssen (sogenannte „Degenerationszeichen"), am Körper — insbesondere am Becken, an den Brüsten und an den Genitalien — bei Chlorotischen häufiger seien als bei anderen Personen.

Zur Untersuchung kamen 23 Chlorotische:

In 14 Fällen fand sich ein Becken mit Annäherung an den kindlichen Typus (geringe Querspannung des vorderen Beckenhalbringes) = 61 %.

In 9 Fällen fand sich mangelhafte Entwicklung der äusseren Genitalien (grosse und kleine Labien, Clitoris, Schamhaare) = 39·1 %.

Anomalien des Hymens und der Scheide fanden sich nicht.

In 5 Fällen fand sich Uterus infantilis, = 21·7 %, einmal Uterus duplex.

In 12 Fällen waren die Ovarien kleiner als normal; der Unterschied gegen die Norm war 9 Mal gering, 3 Mal sehr bedeutend; im ganzen = 52·2 %.

In 5 Fällen waren die Brüste schlecht, in 7 Fällen nur mässig gut entwickelt; im ganzen = 52·2 %.

Diese Degenerationszeichen kamen bei den einzelnen Patientinnen teils isoliert, teils in mannigfacher Gruppierung vor. Alles in allem boten nicht weniger als 73·9 % der untersuchten bleichsüchtigen Personen die eine oder andere Entwicklungsstörung dar.

Zum Vergleich wurden die nicht-chlorotischen Patientinnen während der gleichen Beobachtungsfrist herangezogen:

Unter 233 Personen fanden sich die oben genannten Anomalien, teils mit einander combiniert, teils auch vereinzelt, bei 64 Individuen, d. h. bei 27·5 %. Im Einzelnen kamen folgende Anomalien vor:

Beckenanomalien bei 23·6 % (darunter Becken mit kindlichem Typus bei 9·9 %).

Mangelhafte Entwicklung der äusseren Genitalien bei 4·7 %, des Uterus bei 4·3 %, der Ovarien 2 Mal.

Mangelhafte Entwicklung der Brüste bei 3·9 %.

In einer früheren Zusammenstellung aus der gleichen Klinik hatte Wiedow[187]) bei 20 % der Patientinnen das eine oder andere der genannten Degenerationszeichen gefunden.

Obwohl die Zahl der von Stieda untersuchten Personen klein ist, glaubte ich doch auf eine etwas ausführlichere Wiedergabe seiner Resultate und der Vergleichszahlen nicht verzichten zu sollen; denn sie sind das einzige wirklich brauchbare statistische Material, über das wir bis jetzt verfügen. Das Gesamtergebnis ist wichtig und überraschend: von den Chlorotischen boten 73·9 %, von den Nicht-chlorotischen nur 20—27·5 % die eine oder die andere Entwicklungsstörung oder auch mehrere vereint dar.

Mit der Deutung der Befunde wird man gerne warten, bis umfangreichere Beobachtungen zur Hand sind. Stieda ist ebenso wie Immermann[1]) geneigt, die Chlorose für unabhängig von den Hemmungsbildungen zu erachten; beides, die Hemmungsbildungen an den Genitalien einerseits und die mangelhafte Blutbildung andererseits werden als coordinierte „Degenerationszeichen“ oder Entwicklungsstörungen aufgefasst. Es ist wohl ausser Frage, dass man dies für eine grosse Zahl der Anomalien ohne weiteres zugeben muss, z. B. für Fälle, wo sich die Hemmungsbildungen nur auf die Beckenknochen oder auf die äusseren Genitalien beschränken. Ob der mangelhafte Ausbau des Uterus und namentlich der Ovarien schädlichen Einfluss auf die Thätigkeit der blutbildenden Organe ausübe, lässt sich aber aus dem vorliegenden klinischen Material ebenso wenig entscheiden als aus den bisher veröffentlichten Sectionsberichten.

2. Die Menstruation.

In zweiter Linie interessirt uns die Menstruation. Weitgehende Schlüsse dürfen wir aus dem Verhalten der Katamenien freilich noch nicht ziehen; immerhin ist doch äusserst bemerkenswert, dass unter allen Krankheiten die Chlorose am häufigsten mit Störungen des menstruellen Processes einhergeht. Auch dieses weist darauf hin, welch' inniger Zusammenhang zwischen Vorgängen innerhalb der Genitalien und innerhalb der blutbildenden Organe bestehe.

Ueber die Art des Zusammenhanges sind verschiedene Deutungen möglich und thatsächlich schon laut geworden. Ich beschränke mich hier auf kurze Skizzierung derselben:

1. Die Chlorose ist eine Folge der Menstruationsstörungen; z. B. wird von manchen die Chlorose unmittelbar auf die menstruellen Blutverluste zurückgeführt. Dabei ist aber nicht berücksichtigt, dass viele Mädchen an Chlorose erkranken, ehe sie zum ersten Male menstruiert sind, und dass bei einer noch grösseren Zahl von Mädchen, die

später chlorotisch werden, die Blutverluste viel zu selten und zu gering sind, um eine schwere Anämie herbeiführen zu könnnen. Angesichts einer solchen Vorgeschichte des chlorotischen Anfalls und angesichts der zahlreichen Fälle, wo die Menstruation mit dem Auftreten der Bleichsucht spärlich wird oder ganz erlischt, kann man der menstruellen Blutung kaum eine ätiologische Bedeutung für die Chlorose beimessen — selbst wenn im einzelnen Falle einmal starke, überreichliche Blutverluste der Chlorose vorausgingen oder sie begleiten.

Auch das Ausbleiben der Katamenien ist für die Chlorose verantwortlich gemacht worden; wir lernten die Auffassung Charrin's[29]) kennen, der die Chlorose als eine Art menstrueller Intoxication betrachtet. Wenn die Menstruation ungenügend ist, so werden nach seiner Auffassung Gifte im Körper zurückbehalten, die für das Blut und für die Blutbildung schädlich sind. Dies deckt sich im wesentlichen mit weitverbreiteten Anschauungen des Volkes.

2. Die Menstruationsstörungen sind Folge der Chlorose. Die Vertreter dieser Lehre leiten sowohl Abschwächung und Seltenerwerden des menstruellen Processes, wie auch grössere Häufigkeit der Katamenien, Menorrhagien, Schmerzen der verschiedensten Art von der Grundkrankheit ab; es ist also ein recht buntes Gemisch; ja man kann sagen, dass es fast keinerlei Form von Menstruationsanomalien giebt, die nicht schon durch die Blutarmut erklärt worden sei.

Am natürlichsten scheint es, etwaige Spärlichkeit der Menses oder gar Amenorrhoe mit der chlorotischen Blutbeschaffenheit in Zusammenhang zu bringen. Die Erfahrung, dass häufig die Menstruation parallel mit Besserung der Anämie wieder reichlicher und regelmässiger werde, spricht in diesem Sinne. Doch erheben sich auch hier Bedenken, wenn man den Vergleich mit anderen Formen von Anämie zieht: die sogenannte perniciöse Anämie, die Leukämie, viele recht hochgradige Fälle von secundärer Anämie bringen eher Steigerung als Abschwächung des menstruellen Processes. Ueberhaupt sind die Menstruationsstörungen bei Chlorose zu mannigfaltig und zu unabhängig von der Schwere der Erkrankung, um als gesetzmässige und der Chlorose engverbundene Folgeerscheinungen ausgegeben werden zu können.

3. Blutarmut und Menstruationsanomalien stehen nicht miteinander im Causalnexus, sondern sind beide abhängig von anderen gemeinsamen Ursachen. Es ist eine natürliche Weiterentwicklung meiner früher vorgebrachten Hypothesen über die Entstehung der Chlorose (cf. S. 10 und 17), wenn ich dieser Ansicht zuneige. Ich habe angenommen, dass pathologische Stoffwechselvorgänge in den Genitalien, speciell in den Ovarien — vielleicht geknüpft an die Reifung der Eier — oder die Abschwächung normaler Stoffwechselvorgänge daselbst notwendig

seien, um die echte Chlorose auszulösen. Krankhafte Vorgänge in den Ovarien müssen auch für die Störungen der Menstruation verantwortlich gemacht werden. Da die zur Beeinträchtigung der Blutneubildung und die zur Anomalie der menstruellen Blutung führenden Processe innerhalb der Ovarien nicht vollkommen identisch zu sein brauchen, kann sich die Blutarmut mit den allerverschiedensten Formen und Graden der Menstruationsstörung paaren.

Ich verlasse die Theorien, um einen kurzen Ueberblick über die Häufigkeit der Menstruationsstörungen bei Chlorose zu geben; neben einigen kleinen Beobachtungsreihen früherer Autoren kann ich ein grösseres, neues und sorgfältig gesichtetes statistisches Material beibringen.

H. Schulze[188]) meldet von 26 Chlorotischen:

5 Male normale Menstruation.

4 Male noch keine Menstruation.

7 Male vor der Krankheit normale Menstruation; mit Eintritt der Krankheit 4 Mal schwach, 3 Mal stark werdend.

10 Male völlige Amenorrhoe während der Chlorose.

Hayem[1]) findet, dass nur selten Mädchen chlorotisch werden, die noch gar nicht menstruirt waren: vor der Erkrankung verhalten sich die Menses weder in Bezug auf Regelmässigkeit, noch in Bezug auf Stärke anders als bei Mädchen, die nicht chlorotisch werden. Mit der Chlorose kommt es fast regelmässig zur Abschwächung des menstruellen Processes. Von 65 Patientinnen verloren 24 mit Eintritt der Chlorose die Menses, bei 36 trat eine erhebliche Verminderung der menstruellen Blutungen ein, bei 4 änderte sich die Periode nicht, eine bekam stärkere und häufigere Blutungen.

Ossent[3]) begegnete unter 195 Chlorotischen 68 Male Störungen der Menstruation (34·9 %); die Periode war teils zu stark, teils zu schwach, teils schmerzhaft, unregelmässig u. dgl.; nähere Angaben fehlen. In 14 Fällen war die Periode noch nicht eingetreten (7·2 %); darunter befanden sich 5 Mädchen über 17 Jahren, 9 jüngere Personen. Im ganzen waren also in circa 42 % der Fälle Menstruationsanomalien zugegen. Die Verhältniszahl ist recht bedeutend, bleibt aber erheblich hinter den Zahlen von Hayem zurück.

Stieda[9]) berichtet: Von seinen 23 Chlorotischen waren nur 7 regelmässig menstruirt; die Periode war bei ihnen schwach. Eine hatte mit 19 Jahren noch keine Periode, bei 2 hatte sie nach kurzem Bestande wieder gänzlich aufgehört. Die übrigen wurden unregelmässig menstruirt, 3 von ihnen immer nur schwach, 4 stark; die Patientinnen mit starken Blutungen hatten gleichzeitig Endometritis, so dass man letztere eher als die Chlorose für die Menorrhagien verantwortlich machen musste.

Von diesen besonderen Fällen abgesehen, ergab sich als Regel eine Abschwächung des menstruellen Processes.

Die eigenen Zusammenstellungen, zu denen ich jetzt übergehe, beziehen sich auf 215 Fälle.

Von 215 Chlorotischen waren zur Zeit der Beobachtung noch nicht menstruirt: 30 (= 13·9 %).

Von diesen standen im Alter von 13 Jahren: 1 Kranke.
„ „ „ „ „ „ 14 „ 3 „
„ „ „ „ „ „ 15 „ 6 „
„ „ „ „ „ „ 16 „ 6 „
„ „ „ „ „ „ 17 „ 3 „
„ „ „ „ „ „ 18 „ 1 „
„ „ „ „ „ „ 19 „ 4 „
„ „ „ „ „ „ 20 „ 3 „
„ „ „ „ „ „ 21 „ 1 „
„ „ „ „ „ „ 24 „ 2 „

In 26 weiteren Fällen (= 12·1 %) war die Chlorose gleichfalls vor dem ersten Eintritt der Menstruation zum Ausbruch gekommen; die Patientinnen traten aber erst nach Beginn der Periode, gewöhnlich bei einem zweiten oder dritten chlorotischen Anfalle in Beobachtung:

Anzahl der Fälle	Die Chlorose brach aus mit	Die erste Menstruation folgte in diesen Fällen mit
2	weniger als 12 Jahren	13 und 15 Jahren
2	12 Jahren	14 und 15 Jahren
5	14 „	15–15–16–16–17 Jahren
4	15 „	16–17–17–19 Jahren
4	16 „	17–17–18–18 Jahren
5	17 „	18–18–18–19–19 Jahren
3	18 „	19–20–20 Jahren
1	19 „	21 Jahren

Im ganzen waren unter 215 Patientinnen 56 (= 26·0 %) noch nicht menstruiert, als die Chlorose begann.

Bei 30 Patientinnen (= 13·9 %) setzte die Chlorose gleichzeitig oder im unmittelbaren Anschlusse an die erste Menstruation ein, und zwar

bei 8 im Alter von 14 Jahren
„ 13 „ „ „ 15 „
„ 5 „ „ „ 16 „
„ 1 „ „ „ 17 „
„ 1 „ „ „ 18 „
„ 2 „ „ „ 20 „

Bei 129 Patientinnen (= 60 %) lag ein längerer Zeitraum zwischen der ersten Menstruation und dem Beginn der Krankheit:

Zahl der Fälle	Erste Menstruation mit	Zwischen erster Menstruation und Chlorose liegen							
		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	6 Jahre	7 Jahre	mehr als 7 Jahre
2	weniger als 12 J.	—	—	—	—	1 Mal	1 Mal	—	—
5	12 Jahren	—	—	—	2 Mal	—	—	1 Mal	2 Mal
16	13 „	1 Mal	—	3 Mal	1 „	3 Mal	1 Mal	3 „	4 „
26	14 „	5 „	4 Mal	4 „	4 „	1 „	4 „	—	4 „
29	15 „	11 „	3 „	3 „	4 „	2 „	3 „	2 Mal	1 „
27	16 „	5 „	8 „	5 „	4 „	2 „	2 „	—	1 „
10	17 „	2 „	1 „	2 „	2 „	2 „	1 „	—	—
8	18 „	3 „	1 „	2 „	1 „	1 „	—	—	—
4	19 „	1 „	1 „	1 „	1 „	—	—	—	—
1	20 „	—	1 „	—	—	—	—	—	—
1	21 „	—	—	—	1 Mal	—	—	—	—
	Summa . . .	28 Mal	19 Mal	20 Mal	20 Mal	12 Mal	12 Mal	6 Mal	12 Mal

Interessant dürfte noch die Zusammenzählung der Fälle sein, wo bis zum vollendeten 17. Lebensjahre, d. h. bis zur äussersten noch als normal zu bezeichnenden Frist die Periode nicht eingetreten war. Dies traf bei 59 (= 27·4 %) Patientinnen zu; 31 von ihnen waren schon vor der ersten Menstruation chlorotisch, 28 wurden mit oder nach dem Eintritte der Menses bleichsüchtig.

Ueber Stärke und Häufigkeit der Menstruation finden sich in meinen Krankengeschichten 173 Male Aufzeichnungen:

Die Menstruation war dauernd (d. h. vor und während der Chlorose) regelmässig bei 59 Patientinnen (= 34·1 %).

34 bezeichneten die Menstruation als mittelstark . . (= 19·6 %)
15 „ „ „ „ schwach . . . (= 8·7 %)
10 „ „ „ „ stark . . . . (= 5·8 %)

Die Menstruation war dauernd (d. h. vor und während der Chlorose) unregelmässig bei 49 Patientinnen (= 28·3 %).

15 bezeichneten die Menstruation als mittelstark . . (= 8·7 %)
29 „ „ Periode als schwach, teils zu spärlich, teils zu selten eintretend. . . . . (= 16·3 %)
5 bezeichneten die Periode als zu stark, teils zu reichlich, teils zu häufig eintretend . . . . (= 2·9 %)

Die Menstruation, früher mehr oder weniger regelmässig, änderte sich mit Eintritt der Chlorose bei 65 Patientinnen (= 37·5 %);

sie hörte völlig auf bei 44 Patientinnen . . . . . . (= 25·4 %)
sie wurde schwächer oder seltener bei 17 Patientinnen (= 10·0 %)
sie wurde stärker oder häufiger bei 4 Patientinnen . . (= 2·3 %)

Im ganzen liess sich also, teils schon vor, teils mit Eintritt der Chlorose bei 105 Patientinnen eine Abschwächung des menstruellen Processes constatiren (= 60·7 %). Hierzu kommen noch 56 Chlorotische, die beim Ausbruch der Krankheit überhaupt noch nicht menstruirt waren. Berechnet man ihre Summe = 161 auf die Gesamtzahl der Chlorotischen (215), deren Menstruationsverhältnisse in den Krankengeschichten erwähnt sind, so erfahren wir, dass 77·2 % eine Abschwächung des menstruellen Processes darboten.

Solange Amenorrhoe besteht, ist die Wahrscheinlichkeit der Conception gering; sie ist aber nicht ausgeschlossen. Es giebt Fälle — erst kürzlich sind mir zwei vorgekommen — wo die Befruchtung stattfindet, nachdem mehrere Monate chlorotische Amenorrhoe bestanden. Im ganzen scheint die Chlorose — nicht nur während der Amenorrhoe — die Empfängnis zu erschweren.

3. Fluor albus.

Von anderen krankhaften Erscheinungen am Sexualapparate, die eine zweifellose Beziehung zur Chlorose haben, ist nur noch der Fluor albus zu erwähnen. Die unblutigen Ausscheidungen sind bei Frauen so häufig und haben eine so verschiedene Aetiologie, dass es recht schwierig ist, die Fälle herauszufinden, in denen nur die chlorotische Erkrankung als Ursache zu beschuldigen ist. Unter 250 Chlorotischen hatten nicht weniger als 55 (= 22 %) während der Erkrankung „weissen Fluss“, teils dauernd, teils vorübergehend. Bei vielen von ihnen lagen sicher Gonorrhoe und organische, complicierende Erkrankungen der Scheide oder des Uterus vor. Doch sind 18 Fälle (= 7·1 %) besonders hervorzuheben, wo die Genitalien sich in jungfräulichem Zustande befanden und keinerlei Anzeichen misbräuchlicher Reizung darboten. Thatsächlich dürfte wohl Fluor albus, trotz vollkommen intacter Genitalien, in viel höherem Procentsatz bei Chlorotischen zu finden sein; die verhältnismässig niedrige, hier mitgeteilte Ziffer erklärt sich daraus, dass es sich meist um Patientinnen aus Volksschichten handelte, wo auf die Wahrung der Virginität kein grosses Gewicht gelegt wird.

Will man sich über die klinischen Beziehungen des Fluor albus zur Chlorose ein Bild machen, so darf man nur Patientinnen berücksichtigen, die noch keinen geschlechtlichen Verkehr gehabt haben. Die Sache stellt sich dann folgendermaassen:

In einer grossen Zahl von Fällen ist während des ganzen Verlaufes der Chlorose keine Spur von Fluor albus vorhanden. Dies trifft sowohl für leichte wie für schwerere Erkrankungsformen zu.

Bei vielen Patientinnen schliesst sich an jede Menstruation eine längere Periode mit weiss-gelblichem, rahmigem Ausflusse, besonders

bei solchen Chlorotischen, die nur eine sehr spärliche Blutung zu haben pflegen. Den Höhepunkt erreicht der Fluor nicht sofort nach der Menstruation, sondern erst zwei bis drei Tage später. Der Ausfluss hat keine entzündungserregende Eigenschaft; nur bei grober Vernachlässigung der Reinlichkeit kommt es zu Entzündung der äusseren Genitalien und ihrer Umgebung.

Bei vielen Patientinnen ist der Ausfluss Wochen und Monate lang vorhanden. Die meisten der Kranken leiden an völliger Amenorrhoe, so lange der Fluor besteht. Dass Chlorotische mit regelmässiger und normaler Menstruation zwischen den Katamenien dauernd weissen Ausfluss haben, ist geradezu selten. Die Stärke der pathologischen Secretion ist sehr verschieden; oft ist der Ausfluss sehr reichlich und bringt starke Belästigung; viel häufiger als bei dem oben geschilderten, postmenstruellen Fluor kommt es zur Entzündung der äusseren Genitalien. Nicht selten werden Frauen und Mädchen von starken geschlechtlichen Erregungen heimgesucht, so lange sie an dieser Form des Fluor albus leiden.

Sowohl die postmenstruelle wie die continuirliche Form des Fluor albus steht in offenbarer Abhängigkeit von der Chlorose; sie scheinen nicht auf Entzündung zu beruhen, sondern stellen nur eine Steigerung des normalen Secretionsprocesses dar. In vielen Fällen geht die Intensität des Fluors mit der Schwere des allgemeinen Krankheitsbildes durchaus parallel; daraus ist der Volksglaube entstanden, dass der „weisse Fluss den Körper schwäche“. Viele Mütter sehen in ihm den Ausgangspunkt und den Kern des gesamten Krankheitszustandes ihrer bleichsüchtigen Töchter und führen sie gynäkologischen Specialärzten zu. Leider kommen immer wieder Fälle vor, wo bei Chlorotischen von specialistischer Seite eine gynäkologische Behandlung gegen einfachen Fluor eingeleitet wird. Ein solches Beginnen verurteilen einsichtige Gynäkologen ebenso scharf wie die Vertreter der inneren Medicin. Die beste, sicherste und einzig zulässige Behandlung des „weissen Flusses“ fällt durchaus mit der diätetisch-hygienischen und arzneilichen Behandlung der Chlorose zusammen.

F) Die Sinnesorgane.

1. Gehörorgan.

Auf die leichteren subjectiven Beschwerden, wie Ohrensausen und Klingen vor den Ohren, will ich hier nicht weiter eingehen; sie wurden schon bei Schilderung des allgemeinen Krankheitsbildes erwähnt. Gewöhnlich sind die Störungen zu gering, um beachtet zu werden; viele Patientinnen erinnern sich ihrer erst, wenn man darnach fragt. Doch giebt es Ausnahmefälle, wo das Ohrensausen und andere subjectiven Ge-

hörsempfindungen, ja sogar Gehörshallucinationen in höchst unangenehmer Weise auftreten und sowohl durch ihre Stärke wie durch ihre Hartnäckigkeit die Patientinnen belästigen. Eine Abschwächung des Hörvermögens oder irgend welche pathologisch-anatomische Veränderungen am äusseren oder inneren Ohre lassen sich dabei nicht auffinden. Es handelt sich um Erscheinungen, die sich ausschliesslich in dem nervösen Apparate abspielen. Man hat versucht, das starke und continuierliche Sausen mit dem objectiv wahrnehmbaren Rauschen der Vena jugularis interna, beziehungsweise der Hirnsinus in Zusammenhang zu bringen. Davon kann aber keine Rede sein. Ich habe mich oft davon überzeugt, dass das Venenrauschen am Proc. mast. und höher hinauf besonders laut zu hören war, wo gar keine Klagen über subjective Gehörsempfindungen vorlagen, und umgekehrt waren bei Kranken, die starke pathologische Gehörserscheinungen hatten, die objectiv wahrnehmbaren Geräusche wenig entwickelt. Nur in vereinzelten Fällen traf beides zusammen.

Eines seltenen Falles will ich hier gedenken, in dessen Verlauf das Hörvermögen stundenlang vollkommen erlosch. Das erste Mal schloss sich dieser Zustand unmittelbar an eine tiefe Ohnmacht an; nach dem Wiedererwachen kehrten sämtliche Functionen und Sinne alsbald zur Norm zurück, nur das Gehör blieb circa zehn Stunden fort. Später wiederholten sich solche Zustände mehrfach, auch ohne dass Ohnmachten vorausgingen.

Zwischen der Schwere des allgemeinen Krankheitszustandes und den subjectiven Störungen am Gehörorgan besteht meist ein gewisser Parallelismus; wenigstens im einzelnen Falle lässt sich das unschwer verfolgen. Mit Besserung der Chlorose verschwinden die Störungen vollständig. Bleibende Nachteile ergeben sich niemals.

2. Das Gesichtsorgan.[189])

Beschwerden von Seiten der Augen spielen in dem Klagenregister der Chlorotischen eine grosse Rolle. Z. B. kehrt die Angabe über zeitweises Flimmern vor den Augen und Schwarzsehen fast in jeder Anamnese bei Chlorose schwereren Grades wieder. Ebenso fehlen Augenschmerzen — sei es spontan, sei es nach Anstrengungen — selten unter den Beschwerden vollständig. Manchmal tritt das eine oder das andere in den Vordergrund und die Patientinnen wenden sich zunächst an den Augenarzt, um von diesem erst zu erfahren, dass es sich um die Symptome einer Bleichsucht handle. Besonders merkwürdig und für die Patientinnen beunruhigend sind die Erscheinungen des sogenannten Schwarzsehens, wenn sie in einem besonderen Falle einmal sehr stark ausgeprägt sind. Die Anfälle schliessen sich an Ohnmachten oder an Ohnmachts-

anwandlungen an, oder sie treten ganz selbständig auf. Gewöhnlich ist die Dauer des Anfalls nur sehr kurz, eine halbe oder wenige Minuten; andere Male zieht sich der Anfall über Stunden hin.

Einen immerhin seltenen Fall hatte ich vor kurzem in Behandlung:

Das 18jährige, schwer chlorotische Mädchen bekam jedesmal, wenn sie harten Stuhlgang hatte und bei der Kotentleerung stark pressen musste, einen Anfall von totaler Erblindung; manchmal gelang es, durch Herstellung der Rückenlage mit leichter Senkung des Kopfes und Erhebung der Beine den Anfall schnell zu beseitigen, oder man ging sogar dazu über, breite Binden um die Beine zu legen, um das Blut nach aufwärts zu drängen. Diese Maassnahmen halfen nicht immer, und dann dauerte die Erblindung vier bis sechs Stunden ununterbrochen an, erst allmählich wieder verschwindend. Die mehrfach vorgenommene sorgfältige Untersuchung der Augen ergab: hochgradige Blässe der Retina, Pulsation der Venen und Arterien, Transparenz der Gefässe, concentrische Einengung des Gesichtsfeldes für alle Farben.

Ueber die bei Chlorotischen vorkommenden Sehstörungen und Augenerkrankungen hatte Herr College Eversbusch in Erlangen die Liebenswürdigkeit, mir eine kleine Zusammenstellung auszuarbeiten. Ich sage Herrn Eversbusch auch an dieser Stelle meinen besten Dank und lasse die Notizen, die er mir sandte, hier wörtlich folgen:

„Die bei Chlorose vorkommenden Erkrankungen des Sehorgans „sind meist eine Teil- oder Folgeerscheinung des durch die Grundkrank-„heit veranlassten Schwächezustandes: so vor allem die Erscheinungen „von Accommodationsschwäche, die besonders dann hervortreten, „wenn die Augen hypermetropisch gebaut sind. Nicht so selten ist „diese verbunden mit einer Hyperästhesie, in Folge derer alle anhal-„tenden Nahearbeiten stärkere asthenopische Beschwerden auslösen. „Oefters sind auch die Klagen über schlechtes Sehen und über Flimmern „vor den Augen bedingt durch eine Herabsetzung der Netzhautenergie, „die sich äussert als Asthenopia retin., als Hemeralopie oder auch „als concentrische Gesichtsfeldeinschränkung.

„Der Augenhintergrund ist mehr oder weniger blass. Doch ist „eine genaue Entscheidung hierüber im einzelnen Falle dadurch erschwert, „dass die Färbung des Sehnerveneintrittes und der Aderhaut auch inner-„halb der physiologischen Breite Schwankungen unterliegt. Doch giebt „es Fälle, in denen der Fundus oculi enorm blass erscheint. Die auf-„fallendste Erscheinung ist jedenfalls die Durchsichtigkeit der Netz-„hautgefässe, so dass man an einer Stelle, wo sich zwei Gefässe kreuzen, „durch das eine die Contouren des anderen deutlich unterscheiden kann, „was normaliter nicht vorkommt. Ferner sind unter normalen Verhält-„nissen die Gefässwandungen nicht sichtbar, während bei Chlorose sowohl „die Arterien als auch die Venen der Netzhaut einen glänzenden Reflex-„streifen darbieten, der bald schwach begrenzt und schmal, bald schärfer

„und breiter hervortritt. Auch pulsieren nicht nur die Netzhautvenen in „ihrem Verlaufe innerhalb des Sehnervenquerschnittes und in den an„grenzenden Netzhautbezirken, sondern auch die Netzhautarterien zeigen „in Folge der starken Herabsetzung des Blutdruckes spontane Pul„sation und Locomotionen an den gekrümmten Bogenteilen „der Gefässverzweigungen in schwächerer oder stärkerer Deutlich„keit. Bisweilen ist als paradoxer Befund arterielle Hyperämie mässigen „Grades vorhanden, so dass die Gefässe normal roth gefärbt sind und der „Gesamtquerschnitt der Arterien auf der Sehnervenscheibe grösser als „normal erscheint. Diese Befunde werden angetroffen auch an Augen, „die sonst völlig normal und gesund sind und eine normale Function „besitzen.

„Gelegentlich aber beobachtet man ausgesprochene Neuritis und „Neuroretinitis ohne, aber auch mit degenerativen Veränderungen „(mehr oder minder zahlreiche, unregelmässig geformte Blutungen und „röthlichgraue, gelblichweisse oder weissliche Exsudat-, beziehungsweise „fettige Flecken), bisweilen sogar in solcher Deutlichkeit, dass das be„kannte Bild der nephritischen Neuroretinitis vorgetäuscht wird. Der „Beachtung wert erscheint die Angabe von Gowers und Williams, dass „bei ihren Kranken stets eine leichte Hypermetropie vorlag. Da hier„bei oft eine geringe Congestion des Sehnerveneintrittes vorhanden ist, „so wäre es in der That denkbar, dass das mit dazu beiträgt, die durch „den speciellen Blutzustand hervorgerufenen neuritischen Veränderungen „intensiver zu gestalten, als es sonst der Fall sein würde.

„Von anderen Augenleiden sind erwähnenswert die Oedeme an den „Augenlidern. Vorwiegend sind die unteren Lider beteiligt. Bald ge„ringeren, bald stärkeren Grades, pflegt das Oedem auch ohne ärztliches „Zuthun mit der Hebung des Allgemeinbefindens wieder zu verschwinden, „wie auch bei den ebenerwähnten neuroretinitischen Veränderungen nach „Darreichung von Eisen u. s. w. bald Besserung und völlige Genesung „beobachtet wurde.

„Erheblich ernster gestaltet sich der Verlauf der bei Chlorotischen „nicht selten vorkommenden Skleritis. Auch die sogenannte serös„plastische Iridocyclitis und die sogenannte exsudative (nicht„eiterige) Chorioiditis, die mit Lichtscheu und unter Bildung von „Glaskörperflocken geringeren, aber auch stärkeren Grades verläuft, „liessen sich in einzelnen Fällen auf die Chlorose, wenigstens als mittel„bare Ursache zurückführen. Sie sind deshalb besonderer Beachtung wert, „weil sie zu dauernden Trübungen der Hornhaut und der Linse und auch „— in Folge von Netzhautabhebung — zu allmäliger Erblindung führen „können.

„Endlich sind Trigeminus-Neuralgien, besonders am Supra-„orbitalast, öfters auch mit vasomotorischen Störungen im Gebiete „der erkrankten Nerven verbunden, eine Teilerscheinung der Chlorose.“

Zum Schlusse gebe ich noch eine kurze statistische Zusammenstellung aus meinem Krankengeschichtenmaterial. Genaue Untersuchungen der Augen, zumeist von specialistischer Seite controliert, sind im ganzen bei 46 Chlorotischen ausgeführt. Abgesehen von gleichgiltigen angeborenen Anomalien und von Augenerkrankungen, die mit der Chlorose gar nichts zu thun haben konnten, fand man:

normales Verhalten bei 22 Patientinnen;
ungewöhnlich blasse Retina und durchscheinende Gefässe: 17 Mal;
Arterienpulsation ausserhalb der Papillen: 5 Mal;
Venenpulsation: 3 Mal;
Chorioiditis pigmentosa: 1 Mal;
diffuse weisse Flecke in der Umgebung der Papillen: 1 Mal;
concentrische Einengung des Gesichtsfeldes: 7 Mal.

G) Die Haut.

Von dem Verhalten der Haut bei Chlorotischen ist schon mehrfach die Rede gewesen. Ich verweise auf die Schilderung des allgemeinen Krankheitsbildes und der chlorotischen Circulationsstörungen. Doch dürfte es zweckmässig sein, an dieser Stelle auch früher Besprochenes mit kurzen Worten zu wiederholen.

Folgende Hautanomalien kommen in Betracht:

1. Anämie der Haut. Abgesehen von der allgemein blassen Farbe der Haut und dem gelbgrünlichen Colorit derselben (cf. S. 26), sei an das Vorkommen von Angiospasmen erinnert, die einzelne peripherische Bezirke (Finger, Hände, Füsse, Unterschenkel, Nasenspitze) auf kürzere oder längere Zeit — Minuten oder Viertelstunden — blutleer machen und gewöhnlich mit Parästhesien, Hyperästhesien oder mit empfindlichen Schmerzen einhergehen (cf. S. 25 und 59).

2. Hyperämie der Haut. Mit der blassen Farbe der Haut steht die Neigung zu vorübergehenden Gefässerweiterungen in lebhaftem Contrast. Die flüchtigen Hyperämien betreffen zumeist das Gesicht und den oberen Teil der Brust. Sie kommen bei den einzelnen Patientinnen mit sehr verschiedener Häufigkeit vor (cf. S. 19). Bei manchen Chlorotischen ist die Haut des Gesichts dauernd hyperämisch; man bezeichnet diese Fälle mit dem Namen: Chlorosis rubra. Bei anderen Patientinnen sind die Hände, namentlich die Finger, Sitz der Hyperämie; teils vorübergehend, teils dauernd. Manchmal vereinigt sich die Blutüberfüllung der

Fingerhaut mit lebhaften Schmerzen zu dem Bilde der Erythromelalgie (cf. S. 59).

3. Schweissecretion. Die Schweissecretion zeigt bei Chlorotischen kein einheitliches Verhalten. In den meisten Fällen sind Anomalien nicht zu verzeichnen, häufig ist die Schweissabsonderung verringert, noch häufiger gesteigert; namentlich begegnet man bei sehr vielen Chlorotischen Klagen über Schwitzen der Hände, der Achselhöhlen und zwischen den Brüsten. Manchmal kommt es zu allgemeiner Hyperhidrosis. Unter 250 Fällen finde ich übermässiges Schwitzen 9 Mal verzeichnet; 5 Mal verlor sich die Erscheinung mit Abheilen der Chlorose.

4. Anomalien der Fettsecretion. Seborrhoe der Haut wird bei Chlorotischen oft gefunden.

5. Exsudate. Urticaria kommt bei Chlorotischen häufiger vor als bei gesunden jungen Mädchen. In 6 unter 250 Krankengeschichten wird die Neigung zu Urticaria ausdrücklich hervorgehoben. Ausserdem habe ich zwei Fälle zu erwähnen, wo auf der Höhe der Chlorose jederzeit Urticaria factitia hervorzurufen war; nach Heilung der Chlorose gelang dieses nicht mehr. — Ueber Oedeme cf. S. 65.

6. Chronische Eczeme sind kaum mit der Chlorose ätiologisch in Beziehung zu bringen; doch treten sie — wo vorhanden — in eine gewisse Abhängigkeit von der Chlorose, insofern sie mit Besserung und Verschlechterung des gesamten chlorotischen Processes ab- und zunehmen.

7. Acne simplex ist eine sehr häufige Beigabe der Chlorose und führt viele Chlorotische, die ihrer sonstigen Beschwerden kaum achten, zum Hautarzte. Die Acne hat ihren Lieblingssitz im Gesicht, besonders an der Stirn, ferner am Nacken und an den Schultern. Es bleibt oft nicht bei Acne simplex, sondern kommt zu Acne indurata. Wo diese zur Ausbildung gelangt, ist die Eröffnung der Acnepustel kaum zu umgehen; bei der Acne simplex erweisen sich Eisen und Arsen, in Verbindung mit hygienisch-diätetischer Behandlung des Allgemeinleidens, als die beste Therapie (vgl. Abschnitt „Behandlung“).

8. Purpura rheumatica, eine seltene Complication der Chlorose. Fälle dieser Art sind von meinem Collegen Dr. Carl Herxheimer hier mehrfach beobachtet; sie gelangten auf die Darreichung von Eisenpräparaten in kurzer Zeit zur Heilung.

9. Pigmenthypertrophien in Form von Chloasma. Lieblingssitz der Flecke sind Stirn, Augenlider, Schläfen, Wangen, Oberlippen, Kinn. Die Flecke kommen und gehen; wo die Neigung zur Chloasmabildung einmal vorhanden, pflegt sie sich recht hartnäckig zu behaupten und erst allmählich, nach völliger Heilung der Chlorose wieder zu verschwinden.

10. Trophische Störungen an den Nägeln und Haaren sind zwar viel seltener als bei anderen Formen schwerer Anämie, doch

kommen sie auch bei Chlorose vor (Ausfallen der Haare, weisse Flecke in den Nägeln, Splitterigwerden der Nägel).

11. Frostbeulen an den Füssen dürften auch noch an dieser Stelle zu erwähnen sein (cf. S. 59). Zur Beseitigung dieses lästigen und schmerzhaften Uebels kann ich, neben Frottierung und Massage, Einreibungen mit Chlorkalksalbe warm empfehlen (Calc. chlorat. 1·0; Ung. Paraff. 10·0).

H) Das Nervensystem.

Schon an früheren Stellen der Abhandlung hatte ich mehrfach Gelegenheit, über die Wechselbeziehungen zwischen Chlorose und Nervensystem zu sprechen. Die Beeinflussung ist insofern gegenseitig, als die Chlorose bei neuropathisch beanlagten Personen den Ausbruch psychischer Absonderlichkeiten, allgemeiner Neurosen, Neuralgien etc. begünstigt. Umgekehrt lässt ein krankhaft beanlagtes und nach dieser oder jener Richtung geschwächtes Nervensystem einzelne Charakterzüge im Krankheitsbild der Chlorose besonders scharf hervortreten; beim ersten Zusehen erscheinen dann die vom Nervensysteme abhängigen Symptome als Hauptsache und die Chlorose als nebensächlich. Weit über das Zugeständnis solcher Wechselbeziehungen hinaus und über die Anerkennung, dass Chlorose manche Symptome mit sich bringe, die auch ohne Chlorose als wohlbekannte Zeichen neuropathischer Veranlagung auftreten, geht die Auffassung, als ob die Chlorose überhaupt nichts anderes als eine Neurose sei, und ihre sämtlichen Einzelsymptome, die mangelhafte Blutbildung eingeschlossen, in unmittelbarer Abhängigkeit von dem erkrankten Nervensystem ständen. Diese Lehre, auf die schon mehrfach hingewiesen wurde, erscheint einer ernsthaften Discussion nicht wert.

Auf das psychische Verhalten der Chlorotischen und auf die Anomalien des Nervensystems im Gebiete der Circulations-, Athmungs-, Verdauungsorgane etc. wurde schon eingehend Rücksicht genommen; ich brauche hier nicht noch einmal darauf zurückzukommen (cf. S. 23, 51, 59, 66, 68).

Hier genügt ein Ueberblick über die wichtigsten, von der Chlorose abhängigen oder die Chlorose als selbständige Erkrankungen complicierenden Anomalien des Nervensystems.

1. Psychosen. Verschiedene Male wurde schon darauf hingewiesen, dass die Chlorose im allgemeinen die Energie der gesamten geistigen Thätigkeit herabsetze und einen der leichteren Neurasthenie ähnlichen Zustand reizbarer Schwäche, mit leichter Ermüdbarkeit bei psychischen Anforderungen und mit erhöhter Reizbarkeit, hervorrufe. Der Grad, bis zu welchem sich diese Symptome entwickeln, ist ein ausserordentlich verschiedener und hängt von der psychischen Veranlagung der Persönlichkeit

ab, während ein Parallelismus zwischen Schwere der Anämie und Schwere der psychischen Alterationen nicht zu erkennen ist. Nähere psychophysische Untersuchungen über Grad und Ausdehnung und über den Ablauf der genannten Störungen sind noch nicht bekannt.

Aus den leichteren Störungen können schwerere Erschöpfungszustände hervorgehen, namentlich in der Form der acuten Demenz: leichtere Grade derselben sind hier und da auf Chlorose als Ursache zurückzuführen; weit seltener ist dieses von der Amentia nachweisbar.

Fernerhin dürfte die Chlorose bei disponierten jugendlichen Individuen zuweilen die ersten Anfälle des periodischen Irreseins hervorrufen, namentlich melancholische Depressionen, die zunächst wieder in Heilung übergehen, im späteren Leben jedoch bei verschiedenen Gelegenheiten sich wiederholen. Da diese geistige Erkrankung in der Hauptsache auf constitutioneller Anlage beruht und nur die einzelnen Anfälle zuweilen durch äussere Ursachen geweckt werden, so kann man natürlich über die Wichtigkeit des Einflusses solcher äusseren Ursachen geteilter Meinung sein. Immerhin ist nicht zu leugnen, dass für die Auslösung des ersten Anfalls eine tiefere Ernährungsstörung, wie sie die Chlorose bedingt, manchmal von Bedeutung sei. Das periodische Irresein, eine durchaus als constitutionell zu betrachtende Geistesstörung, deren Anfälle beim einzelnen Individuum sogar einen meist durch erbliche Anlage vorbestimmten Charakter haben, wird durch den Verlauf der Chlorose nicht weiter beeinflusst; die Paroxysmen — einmal ausgelöst — gehen ihren selbständigen Weg.

Dagegen hängen die acuten, heilbaren Formen geistiger Störung, insofern sie durch die Chlorose und die ihr verbundenen Ernährungsanomalien veranlasst sind, von dem Verlaufe der Chlorose ab; mit zunehmender Besserung des körperlichen Befindens geht auch die geistige Erkrankung zurück.

2. Hysterie in ihren mannigfachen Erscheinungsformen ist die weitaus häufigste Anomalie des Nervensystems, der wir bei Chlorotischen begegnen. Ueber ihr Vorkommen lässt sich schwer ein sicheres Urteil gewinnen, da die Abgrenzung des Begriffes in ziemlich hohem Maasse der Willkür unterliegt, und da es ferner nicht ohne Bedeutung ist, auf welche Orte und auf welche Bevölkerungsclassen man bei der Abschätzung in erster Stelle Rücksicht nimmt. Im grossen und ganzen wird wohl jeder Arzt den Eindruck haben, dass hysterische Symptome sich bei Chlorotischen sehr viel häufiger finden als bei nicht-chlorotischen Mädchen und Frauen gleichen Alters und gleicher Lebensstellung. Meist bleibt es aber bei unbedeutenden Erscheinungen; das Krankheitsbild der Chlorose überwiegt bei weitem, ja man kann zweifelhaft sein, ob man die Anomalien des Empfindens, der Stimmung und des Willens schon der Hysterie zu-

rechnen solle oder sie als natürliche Folgen des körperlichen Misbehagens und der körperlichen Schwäche hinzunehmen habe.

Seltener kommt es zu jenen Formen der Hysterie, die sich in abnormen Functionen einzelner Organe oder umschriebener Nervengebiete kundgeben. Die Zahlen, die ich hier mitteile, können natürlich keinen Anspruch auf Allgemeingiltigkeit machen; denn sie entstammen zum grössten Teil den Erfahrungen in Krankenhäusern, also einem ziemlich einseitigen Beobachtungsmaterial.

Von 255 Chlorotischen boten 30 ausgesprochen hysterische Symptome der in der Tabelle aufgeführten Arten dar. Die hysterischen Symptome verteilten sich, wie folgt:

hysterische Lähmungen der Extremitäten	5	Mal
hysterische Lähmungen am Kehlkopf (Aphonie)	3	„
hysterischer Mutismus	2	„
hysterische Krämpfe	6	„
hysterische Katatonie	1	„
hysterische Hemianalgesie	7	„
hysterische circumscripte Analgesie	2	„
hysterische Anästhesie des Rachens	10	„
hysterische Vagusneurose (v. Noorden)[190]	4	„
hysterisches Irresein	1	„
hysterischer Globus	12	„
hysterische Dysurie	3	„
hysterische Tachykardie	20	„
hysterische Tachypnoe	13	„
hysterisches Erbrechen	9	„

3. Neuralgien. Echte Neuralgien, unter denen nicht nur das gelegentliche Auftreten von Schmerzen in diesem oder jenem Nervengebiete, sondern ein chronischer Erkrankungszustand mit Exacerbationen, Nachlässen und Pausen zu verstehen ist, sind bei Chlorotischen im ganzen selten, entsprechend der Seltenheit, womit überhaupt echte Neuralgien in dem für Chlorose maassgebenden Lebensalter vorkommen. Sie können eine rein zufällige Complication darstellen und werden dann kaum oder gar nicht von dem Gange des chlorotischen Processes beeinflusst. Andere Male stehen sie in auffälliger Abhängigkeit von der Chlorose; sie kommen und gehen mit ihr, und ihre Intensität richtet sich nach Auf und Nieder des gesamten Krankheitszustandes. Sie reagieren dann ebenso wie die Blutarmut vortrefflich auf die Eisentherapie und öfters noch besser auf die Beigabe von Arsenik. Der Lieblingssitz der von Chlorose abhängigen Neuralgien ist das Gebiet des Nervus trigeminus, namentlich seines ersten Astes.

Zur Orientierung über die Häufigkeit der Neuralgien diene folgende Statistik. Unter 255 Chlorotischen hatten:

Neuralgia N. trig. Ram. primi	3
„ „ „ „ tertii	2
„ „ brachialis	2
Mastodynie	2
Ischias	1

4. Chorea minor ist nicht als eine der Chlorose engverbundene Neurose zu betrachten, sondern stellt eine selbständige Complication dar. Eine gewisse Tendenz der Chlorotischen zur Erkrankung an Chorea lässt sich nicht verkennen; unter den erwachsenen Kranken weiblichen Geschlechtes mit Chorea finden sich immer viele, die gleichzeitig chlorotisch sind. Auch lässt sich die Neigung zur Chorea bei Chlorotischen, die in ein Krankenhaus kommen, manchmal sehr deutlich feststellen. Ich erlebte es mehrere Male auf der Frauenstation der zweiten medicinischen Klinik in Berlin, wie von einer Patientin mit Chorea mehrere andere Kranke angesteckt wurden, darunter mit Vorliebe gerade die Chlorotischen, so dass ich Wert darauf legte, die Mädchen mit Veitstanz möglichst entfernt von den chlorotischen Saalgenossinnen zu betten.

Ueber weitere Anomalien des Nervensystems, die sich auf dessen verschiedensten Gebieten abspielen, vergleiche man andere Abschnitte.

l) Ernährungszustand, Stoffwechsel, Harnbeschaffenheit.

1. Körpergewicht.

Wie schon an früherer Stelle erwähnt, soll die Chlorose, nach Angabe der Lehr- und Handbücher, den Gesamternährungszustand nicht beeinträchtigen. Allerdings wird hervorgehoben, dass die Krankheit mit Vorliebe Individuen befalle, deren körperliche Entwicklung im ganzen etwas zurückgeblieben sei, Mädchen mit dünnen gracilen Knochen und mit einer schon aus der Kindheit überkommenen mangelhaften Entwicklung der Muskeln und des Fettgewebes. Unabhängig hiervon wird aber die weitere Frage, ob die Bleichsucht an sich den Ernährungszustand schädige, verneint. Häufig finden wir auch die Angabe, dass die Chlorose zwar Schlaffheit und Dürftigkeit der Musculatur bringe, der Entwicklung des Fettpolsters aber Vorschub leiste; zur Deutung wird auf einige ältere Stoffwechseluntersuchungen hingewiesen (J. Bauer,[191]) Jürgensen,[192]) A. Fränkel),[193]) die bei experimenteller Anämie Erhöhung der Eiweisszersetzung (beziehungsweise Muskelschwund) und Verringerung

des respiratorischen Gaswechsels (respective Verringerung des Fettumsatzes) ergaben.

Dem allgemeinen Urteil, wie es sich in der Litteratur wiederspiegelt, habe ich nichts Wesentliches hinzuzufügen. Auch nach meinen, mit besonderer Sorgfalt auf diesen Punkt gerichteten Beobachtungen kann man der Chlorose an sich einen schädigenden Einfluss auf den Ernährungszustand nicht beimessen. Freilich sieht man in Krankenhäusern und in der Privatpraxis viele Chlorotische, die nicht nur von Haus aus einen dürftigen Ernährungszustand darboten und ihn in der Chlorose beibehielten, sondern auch solche, die nach vorher guter Entwicklung während des chlorotischen Anfalls erheblich an Körpergewicht, an Straffheit der Musculatur und an Fettreichtum eingebüsst haben. Von den Patientinnen, die die Krankenhäuser aufsuchen, dürften mindestens die Hälfte einen derartigen, mehr oder minder bedeutenden Verlust erlitten haben; bei den günstiger gestellten Volksclassen ist das viel seltener.

Ich fand in 72 Krankengeschichten anamnestische Angaben über das Verhalten des Ernährungszustandes.

29 Patientinnen hatten ihre Körperfülle und das Gewicht trotz der Krankheit behauptet. Von ihnen gehörten 13 der Privat-, 16 der Krankenhauspraxis an.

35 Patientinnen hatten durch die Krankheit merklich an Körperfülle und Gewicht verloren (6 aus Privat-, 29 aus Krankenhauspraxis).

8 Patientinnen waren seit Beginn der Bleichsucht erheblich schwerer geworden (6 aus Privat-, 2 aus Krankenhauspraxis).

Für den Rückgang des Ernährungszustandes ist weniger die Chlorose, als gewisse nebensächliche Umstände verantwortlich: Verschleppung der Krankheit, anstrengende Beschäftigung bei verminderter Leistungsfähigkeit und vor allem unzweckmässige, dem Krankheitszustande nicht Rechnung tragende Ernährung. Man kann von einem chlorotischen Mädchen nicht verlangen, sich trotz der vielen Beschwerden, die bald dauernd sind, bald in buntem Wechsel kommen und gehen, an dem Tisch der gesunden Familienangehörigen oder Arbeitsgenossinnen voll zu beteiligen; wird hierauf nicht die gebührende Rücksicht genommen — wie es häufig aus socialen, pecuniären und anderen Gründen der Fall ist — so kommt die Chlorotische in der Ernährung zu kurz und magert ab. Dass nur die Ungunst der äusseren Verhältnisse und nicht die Krankheit an sich die Ursache war, zeigt der schnelle Erfolg günstigerer Ernährungsbedingungen; richtet man sich mit Art und Verteilung der Nahrung nach den besonderen Ansprüchen des erkrankten Organismus, so bedarf es gar keiner excessiven Steigerung der Zufuhr, keiner besonderen Häufung von Nährwerteinheiten (Calorien), um das Körpergewicht in schnellem Tempo zu heben.

In 75 ohne Wahl herausgegriffenen Krankengeschichten aus der II. medicinischen Klinik in Berlin fand ich folgende Angaben über den Gang des Körpergewichtes innerhalb der ersten zwei bis vier Wochen der Behandlung:

Die wöchentliche Gewichtszunahme betrug:

15 Mal	0·2—0·5 *kg*
29 „	0·5—1·0 „
17 „	1·0—1·5 „
7 „	1·5—2·0 „
2 „	2·0—2·5 „
3 „	2·5—3·0 „

Zweimal sank das Körpergewicht.

Ich werde auf das Verhalten des Ernährungszustandes zurückkommen, nachdem die Untersuchungen über Gaswechsel und Eiweissumsatz besprochen worden sind.

2. Respiratorischer Gaswechsel.

Wie gemeldet, wurde früher auf Grund der Versuche von J. Bauer[191]) allgemein angenommen, dass Anämie die Sauerstoffaufnahme und die Kohlensäureproduction, oder mit anderen Worten den Gesamtstoffwechsel herabsetze; die Lehre galt — streng genommen — nur für die acute Anämie bei Tieren (nach Aderlass), sie wurde aber bereitwillig auf alle klinischen Formen der Anämie übertragen. Inzwischen haben die mit einwandsfreier Technik ausgeführten Untersuchungen Gürber's[194]) die Unhaltbarkeit der früheren Auffassung dargethan: die Verbrennungsprocesse blieben nicht nur unmittelbar nach starken Aderlässen, sondern dauernd, d. h. bis zur Wiederherstellung des früheren Hämoglobinwertes, auf normaler Höhe; eher als Verminderung war eine kleine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs zu verzeichnen. Wir legen auf die Tierversuche keinen besonderen Wert, wenn es gilt, die Symptome chronischer Krankheiten zu erklären. Um so wichtiger sind einige directe Bestimmungen des respiratorischen Gaswechsels bei chlorotischen Individuen.

Autor	O_2-Verbrauch pro Kilo und Min.	CO_2-Production pro Kilo und Min.	resp. Quotient
F. Kraus[195]):			
Beobachtung 1	5·11 *ccm.*	3·70 *ccm.*	0·722
Beobachtung 2	5·48 „	4·00 „	0·727
dieselbe	5·71 „	4·25 „	0·742
Bohland[196]):			
Beobachtung 1	4·62 „	4·20 „	0·91
Beobachtung 2 { im Beginn . .	5·308 „	5·007 „	0·94
Beobachtung 2 { später	3·056 „	2·866 „	0·94

Die Versuche sind nach dem Verfahren von Geppert und Zuntz ausgeführt, das sich bekanntlich für die Lösung wichtiger klinischer und physiologischer Fragen durchaus bewährt hat. Zum Verständnis der Tabelle gehört die Kenntnis der Normalzahlen. Man findet bei gesunden Personen mittlerer Körperfülle im nüchternen und ruhenden Zustande, d. h. unter den gleichen Versuchsbedingungen wie hier:

O_2-Verbrauch 3·5—4·5 *ccm* pro Kilo und Minute
CO_2-Production 2·5—3·5 „ „ „ „ „

Das entscheidende Gewicht ist bei den Versuchen immer auf den O_2-Verbrauch zu legen, denn die Abgabe der producierten Kohlensäure erfolgt weniger gleichmässig, und deshalb ist auch der respiratorische Quotient schon bei den Normalversuchen gewissen Schwankungen unterworfen. Wir finden also bei Chlorotischen, in vollkommenem Gegensatz zu früheren Anschauungen, den respiratorischen Gaswechsel nicht nur nicht herabgesetzt, sondern eher vermehrt. Untersuchungen bei anderen Anämien brachten das gleiche Resultat (perniciöse Anämie, Leukämie, secundäre Anämien der Carcinomatösen, Anchylostomumanämie); die leichte Erhöhung der Gesamtoxydationen scheint also die anämischen Zustände regelmässig zu begleiten. Zur Erklärung hat man sich zu erinnern, dass die anämische Blutbeschaffenheit die Ansprüche an Herz- und Athemarbeit erhöht. Die Versuche genügen freilich nicht, um festzustellen, ob die vermehrte Arbeit des Herzens und der Athemmuskeln allein ausreichen, die Steigerung des Gaswechsels zu erklären. Bei Chlorose ist auch noch anderen Dingen Beachtung zu widmen. Chlorotische haben nicht selten eine vergrösserte Schilddrüse und bieten daneben Symptome dar, die an rudimentäre Basedow'sche Krankheit erinnern. Nun wissen wir, dass bei künstlichem Thyreoidismus (Schilddrüsenfütterung) und bei genuinem Thyreoidismus (Basedow'sche Krankheit) die Oxydationsprocesse gesteigert sind. Es bedarf noch weiterer Untersuchungen auf diesem fruchtbaren Arbeitsfelde, ob nicht die Schilddrüse auf die Erhöhung der Oxydationsprocesse bei Chlorotischen einen Einfluss gewinne.

3. Der Eiweissumsatz.

Aehnlich wie die Anschauungen über respiratorischen Gaswechsel standen die Lehren über Eiweissumsatz lange Zeit unter der Herrschaft thierexperimenteller Forschung. Den ersten und bis jetzt einzigen Versuch, die Frage am Krankenbette einer Lösung entgegenzuführen, hat Lipman-Wulf[75]) unter meiner Leitung gemacht.

Fall 1. Ella B. — 17 Jahre; Gewicht 43 *kg*. Das Blut enthielt zur Zeit des Versuches 2,500.000 Blutkörperchen im Cubikmillimeter. Der Trockengehalt des Blutes betrug 15·35%, was einem Hämoglobingehalt von ca. 6% entspricht.

Fall 2. Alma L. — 17 Jahre; Körpergewicht 60—61 *kg.* Der Trockengehalt des Blutes betrug 15·1%.

Fall 3. Bertha L. — 20 Jahre; Körpergewicht 60½—62 *kg.* Das Blut enthielt 3,750.000 rothe Blutscheiben und 8000 Leukocyten im Cubikmillimeter. Der Trockengehalt des Blutes war = 13·1%, entsprechend 4·5—5% Hämoglobin.

Fall	Einnahme pro Tag N	Fett	K. H.	Calorien pro *kg*	Ausgabe pro Tag N	Versuchsdauer	N-Bilanz für den ganzen Versuch
1	12·9 *gr*	86 *gr*	204	ca. 38	12·8 *gr*	7 Tage	+0·403 *gr*
2	13·06 „	98 „	250	„ 37	12·7 „	7 „	+2·597 „
3	12·78 „	94 „	240	„ 37·6	12·7 „	5 „	+0·474 „

Nach den Zahlen der Tabelle wurde bei einer Eiweisszufuhr und Gesamtnahrung von mittlerer Höhe N-Gleichgewicht behauptet; der Eiweissumsatz war vollkommen normal. Ich betrachte die Frage des Eiweissumsatzes bei den gewöhnlichen Fällen von schwerer Chlorose durch diese einwandsfreien, bis in die kleinsten Details exact durchgeführten Beobachtungen für erledigt, halte es aber für wünschenswert, die Untersuchungen in solchen Fällen weiterzuführen, wo sich die Krankheit mit Basedow'schen Symptomen verbindet. Die Abwesenheit jedes krankhaften Eiweisszerfalles in unseren Fällen lässt sich theoretisch dahin verwerten, dass protoplasmazerstörende Giftwirkungen im Organismus der Patientinnen keine Rolle spielten. Ich erwähne das, weil die Chlorose von manchen auf enterogene Intoxication zurückgeführt wird.

Ausser den Untersuchungen von Lipman-Wulf liegt noch ein Stoffwechselversuch von Schücking vor; die Arbeit war mir leider zur Zeit der Publication Lipman-Wulf's unbekannt geblieben. Der Versuch Schückings[196a]) lässt nicht mit Sicherheit erkennen, ob der Eiweissumsatz seiner Patientin normal gewesen ist.

4. Ernährungszustand.

Wir sahen, dass viele Chlorotische im Verlaufe der Krankheit abmagern, und führten dies auf ungünstige äussere Kostverhältnisse zurück. Ich hatte ferner dem Urteil vieler Autoren zugestimmt, dass andere Chlorotische in der Krankheit fettreicher werden und an Gewicht zunehmen. Was ist die Ursache? Wenn Fettansatz erfolgen soll, so müssen die Stoffeinnahmen grösser sein als der Bedarf, die Zufuhr an potentieller Energie grösser als die Ausgaben an lebendiger Kraft (Arbeit und Wärme). Auf welcher Seite des Schwebepunktes liegt nun in jenen Fällen die Ursache für die Störung des Gleichgewichtszustandes? Zweifellos in den meisten Fällen auf beiden Seiten.

Auf Seiten der Ausgaben kann Verminderung der Oxydationsenergie nicht mehr in Frage kommen; unter gleichen äusseren Verhältnissen zer-

setzt die Chlorotische ja mindestens ebensoviel Stoff wie die Gesunde (cf. S. 108). Die Ursachen liegen anderswo. Die meisten Chlorotischen, die bedeutende Gewichtszunahme während der Krankheit zu verzeichnen haben, namentlich aus den besitzenden Classen, führen ein an Muskelthätigkeit armes Dasein. Sie schlafen lange, sie ruhen häufig am Tage und schränken wegen leicht eintretender Ermüdung ihre Muskelbewegungen ein, so dass sie im Durchschnitt weniger äussere Arbeit leisten als ihre Altersgenossinnen unter gleichen Lebensbedingungen. Dazu kommt noch Verminderung der Wärmeabgabe durch die äussere Haut. Denn die Haut der Chlorotischen ist in besonderem Maasse blutarm; die kleinen Hautgefässe sind eng, deshalb haben die Kranken leicht Frostgefühl, das sich bei hinzutretendem Krampf der kleinen Hautgefässe zu eisiger Kälte steigert. Die Chlorotische, leicht fröstelnd, kleidet sich gern warm und vermeidet ängstlich Abkühlungen. Sie beschränkt damit willkürlich ihre Wärmeabgabe, und dementsprechend arbeiten die im Dienste des Hautorgans stehenden Körperzellen sparsamer. Um nicht misverstanden zu werden, muss ich noch einmal darauf hinweisen, dass unter völlig gleichen äusseren Bedingungen ein Unterschied in der Stoffzersetzung bei einer Chlorotischen und bei einer Gesunden nicht zu finden ist (gleicher O_2-Verbrauch, cf. oben); aber die Chlorotische schafft sich unwillkürlich und willkürlich andere äussere Bedingungen, und damit drückt sie ihre Wärmeproduction und das Gesamtmaass der von ihr entwickelten „lebendigen Kraft“ unter das durchschnittliche Niveau. — Auf der anderen Seite des Schwebepunktes steht die Zufuhr. Wenn man in den Fällen von Gewichtszunahme sorgfältige Erhebungen darüber anstellt, was die Patientinnen eigentlich zu sich nehmen, und wenn man den calorischen Wert des Genossenen auf bekannte Weise berechnet, so kommt man nach meinen Ermittlungen jedesmal zu Nährwertsummen, welche die Körpergewichtszunahme als durchaus verständlich erscheinen lassen. Ein chlorotisches Individuum, das wenig körperliche Arbeit leistet, bedarf zur Erhaltung einer Nahrung, die circa 34—38 Calorien pro Tag und Kilo zuführt. Bei den Chlorotischen, die vor Eintritt in die Behandlung an Körpergewicht zugenommen hatten und in weiterer Zunahme begriffen waren, konnte ich regelmässig einen viel höheren Calorienwert ihrer Nahrung berechnen. Meist handelte es sich um Töchter aus wohlhabenden Familien, in denen man darauf hielt, die Chlorotische reichliche Mengen von Milch der allerbesten Qualität trinken zu lassen. Das ist ein Zug der Zeit. Milchcuren werden ja jetzt für ein Allheilmittel ausgegeben, und es ist erstaunlich, welche Massen davon oft consumiert werden. Bedenkt man, dass ein Liter guter fettreicher Milch den Nährwert von circa 640 Calorien hat, bedenkt man ferner, dass von vielen Chlorotischen ohne besondere ärztliche Verordnung davon zwei Liter und mehr am Tage

genossen werden, so erhält man schon eine Zufuhr von circa 1280 Calorien. Ein Mädchen von circa 55 *kg* bedarf aber nicht mehr als höchstens 2100 Calorien. Es brauchen also zu den zwei Litern Milch nur noch sehr wenige andere Nahrungsmittel hinzuzukommen, um den fehlenden Betrag von 800 Calorien zu erreichen und zu überbieten und damit den Fettansatz zu erzwingen.

Ich muss auf Grund meiner Erhebungen behaupten, dass Chlorotische nur deshalb zu Fettansatz neigen, weil sie auf der einen Seite allzusehr bestrebt sind, die Ausgaben für Arbeit und Wärmehaushalt einzuschränken, andererseits die Nahrungszufuhr nicht entsprechend herabsetzen, ja sogar manchmal erheblich über das durchschnittliche Maass steigern. Damit ist die altbekannte Erscheinung auf eine einfache Formel zurückgeführt und jedes mystischen Beigeschmacks entkleidet.

5. Ueber den Hämoglobin- und Eisenstoffwechsel.

Wir betreten hier ein Gebiet, das zwar nach gewisser Richtung in den letzten Jahren geklärt wurde — nachdem erst kurz vorher die gründlichste Verwirrung angerichtet war — in anderer Richtung jedoch von der wissenschaftlichen Arbeit bisher kaum gestreift ist. Wir dürfen von seiner gründlichen Durchforschung noch reiche Ausbeute erwarten, die sowohl der Theorie wie auch der Prophylaxis und Behandlung zu gute kommen wird.

Nach früher Gesagtem sinkt bei dem chlorotischen Processe in erster Linie der Hämoglobingehalt des Blutes, in zweiter Linie sinkt auch die Zahl der rothen Blutkörperchen. Wie kommen die Oligochromämie und die Oligocythämie zu Stande? Naturgemäss giebt es drei Wege:

1. Stärkere Zerstörung von Blutroth, beziehungsweise Körperchen.
2. Verminderte Neubildung.
3. Vereinigung der beiden genannten Processe.

Die Frage ist aufgetaucht und immer neu gestellt, so lange überhaupt eine Literatur über Chlorose existiert; sie ist verschieden beantwortet, weitaus am häufigsten — besonders von den älteren medicinischen Classikern — in dem Sinne, dass der Hauptfehler bei der Blutneubildung gelegen sei. Es scheint mir nun bei einer so schwierigen Frage wenig Zweck zu haben, alle Theorien und Hypothesen zu entwickeln, die auf die Beantwortung der Frage Einfluss gewannen. Wir müssen alle Theorien bei Seite lassen und wollen nur die wenigen Punkte feststellen, die einen sicheren Halt gewähren und — was in diesem Augenblicke das Wichtigste ist — weiteren Untersuchungen zum Ausgang dienen können.

a) Bedeutung der Blutuntersuchungen.

Aus dem Verhalten des Blutes selbst ist nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse noch kein unanfechtbares Beweismaterial zu entnehmen. Das vereinzelte Auftreten von kernhaltigen Blutscheiben (Normoblasten, cf. S. 37) deutet freilich Regenerationsbestrebungen an; wenn trotz lebhafter Regeneration des Blutes sich Anämie entwickelt, so muss natürlich die Blutzerstörung abnorm gross sein, und in der That ist das Auftreten der Normoblasten schon zu Gunsten jener Theorie verwendet (Dunin),[11]) welche die chlorotische Blutbeschaffenheit von gesteigertem Blutzerfall ableitet. Doch beweisen spärliche Normoblasten nicht, dass die Blutregeneration überall in den blutbildenden Organen lebhaft vor sich gehe; sie kann stellenweise lebhaft sein und dennoch im Durchschnitt weit hinter dem normalen Umfange zurückbleiben. — In zweiter Linie könnte man aus den Blutuntersuchungen die Thatsache des überwiegenden Hämoglobinschwundes und der zurücktretenden Körperchenverarmung theoretisch verwerten. Wir sehen nämlich bei jenen Anämien, die zweifellos auf Blutzerstörung beruhen, die Blutkörperchen viel stärker sinken als das Blutroth (sogenannte perniciöse Anämie, secundäre Anämien bei Infectionen und Intoxicationen). Ein gewisser Gegensatz, wenigstens bei den Extremen: frische Fälle reiner Chlorose und perniciöse Anämie, ist unverkennbar. Weiterer Forschung ist der Entscheid vorbehalten, ob sich in den beiden extremen Bluttypen die principielle Verschiedenheit der anämisierenden Processe wiederspiegle.

b) Blutverluste.

Ein anderer Weg zur Lösung der Fragen bietet sich in den Untersuchungen über den Stoffwechsel des Hämoglobins. Den ersten Schritt bezeichnet die Arbeit von H. v. Hösslin.[197]) Er ging von der Ueberlegung aus, dass keine Anzeichen für vermehrten Untergang der Blutkörperchen innerhalb der Gefässe bei Chlorose zu finden seien; der Blutbefund habe aber viele Aehnlichkeit mit demjenigen, welcher äusseren Blutungen folge. Auf die menstruellen Blutverluste legt v. Hösslin mit Recht kein grosses Gewicht; sie sind allen Frauen gemeinsam und können, so lange sie in normalen Grenzen bleiben, nicht wohl für die Anämie verantwortlich gemacht werden; zudem findet man bei Chlorotischen sehr viel häufiger Amenorrhoe und abnorm schwache Katamenien als das Gegenteil. v. Hösslin vermutete im Magendarmcanale den Ort der Blutverluste, ausgehend von der häufigen Complication der Chlorose mit Ulcus ventriculi und mit Magenbeschwerden. Bei der Untersuchung des Kotes fand v. Hösslin folgende Werte für Eisen:

Im Durchschnitt pro *gr* trockenen Kotes	Eisen	davon Eisen als Hämatin
bei 9 gesunden Mädchen .	0·38 *mg*	0·026 *mg*
bei 3 gesunden Männern .	0·77 „	0·043 „
bei 26 Chlorotischen	0·47 „	0·028 „
bei 11 Chlorotischen	1·13 „	0·1675 „
bei 5 Chlorotischen	2·34 „	1·133 „

Auf die Werte der ersten Columne ist jedenfalls grösseres Gewicht zu legen als auf die Zahlen für Hämatineisen, weil die quantitative Bestimmung des letzteren nicht exact durchzuführen ist. Die Zahlen scheinen für die Annahme v. Hösslin's zu sprechen, dass bei Chlorotischen häufige kleine Blutungen in den Magendarmcanal erfolgen; bis zu dem Schlusse, diese Blutungen riefen die chlorotische Anämie hervor, ist aber noch ein weiter Weg. Ganz abgesehen von der Zulässigkeit des Schlusses, dürfen wir sogar seine wichtigste Prämisse, nämlich die Vermehrung des fäcalen Eisens bei Chlorose, noch nicht als feststehend betrachten. Hierzu genügen die Ermittlungen des procentigen Eisengehaltes im trockenen Kote keineswegs; maassgebend ist allein die Tagesausscheidung, unter genauer Berücksichtigung der Nahrung. Derartige Untersuchungen stehen noch aus. Wir haben deshalb die Mitteilungen v. Hösslin's mehr als willkommene Anregung zu neuen Arbeiten, denn als fertige Beiträge zur Pathologie der Chlorose hinzunehmen.

c) **Hydrobilirubin.**

Etwas weiter führten die Untersuchungen über die Ausscheidung der Hämoglobinderivate, welche innerhalb der Körperzellen entstehen. Die hauptsächliche, vielleicht die einzige Stätte des Körpers, an der normaler Weise das Hämoglobinmolekül zum Abbau kommt, ist die Leber; der färbende Bestandteil, das Hämatin, wird hier weiter zersetzt; auf der einen Seite wird Eisen abgespalten, auf der anderen Seite Bilirubin gebildet und ausgeschieden. Das Eisen bleibt teils in der Leber, teils in anderen Organen liegen, vielleicht in der Form von Ferratin oder einer ähnlichen Verbindung, späteren Verbrauchs zur Blutneubildung gewärtig; teils wird es langsam, nach und nach, durch die Darmwand und in sehr kleinen Mengen auch durch die Nieren nach aussen befördert. (Ueber den Eisenstoffwechsel cf. unten.) Zur Abschätzung des Hämoglobinumsatzes kann sowohl das eisenfreie Bilirubin nebst seinen Derivaten, wie auch das Eisen selbst in Frage kommen.

Die primäre Gallenfarbstoffbildung und Bilirubinausscheidung gehen sicher dem Hämoglobinverschleiss annähernd parallel (Literatur bei Stadelmann);[198]) leider können wir das gleiche noch nicht von den Bilirubinderivaten behaupten, die wir in den Ausscheidungen des Darms und der Nieren antreffen; der wichtigste und quantitativ vorherrschende

Abkömmling ist freilich das einer Bestimmung zugängliche Hydrobilirubin (im Harn Urobilin genannt). Ihm zur Seite treten im Harn und Kot noch andere Verwandte des Gallenfarbstoffs auf, vor allem die sogenannten Chromogene (Urobilinogene). Sie entziehen sich aber der quantitativen Bestimmung nicht, weil sie bei der Vorbehandlung von Kot und Harn (Erhitzen mit Säuren) in den echten Farbstoff verwandelt werden. Ferner kennen wir das Hämatoporphyrin als Abkömmling des Hämoglobins; doch von besonderen Krankheiten abgesehen, ist seine Menge zu gering, um neben dem Hydrobilirubin in Betracht zu kommen. Obwohl uns bei der Urobilinbestimmung — teils in Form bekannter, teils in Form unbekannter Substanzen — gewisse Mengen von Bilirubinderivaten entgehen und das Urobilin durchaus nicht die Stellung eines genauen Maasstabes für den Hämoglobinumsatz einnimmt, ist doch folgende Formulirung gerechtfertigt:

Wenn wir in Harn und Kot (Gallenstauung ausgeschlossen) viele Derivate des Gallenfarbstoffes und verwandte Farbstoffe (Hämatoporphyrin) finden, so ist die Zerstörung von Blutroth umfangreich; finden wir wenig, so ist die Zerstörung von Blutroth gering.

Das bisher vorliegende Material ist noch recht dürftig. G. Hoppe-Seyler[199]) fand im Tagesharn des Gesunden im Mittel 0·123 *gr.* Hydrobilirubin; bei Chlorosen: 0·03—0·05—0·124 *gr.* A. Garrod,[200]) der im ganzen acht Fälle von Chlorose untersuchte, äussert sich: Bei Chlorose war der Harn in der Regel blass und pigmentarm; niemals war das Urobilin vermehrt, ebensowenig fand sich Vermehrung des Hämatoporphyrins. Ich habe in fünf Fällen schwerer Chlorose das Urobilin des Harns bestimmt (Methode von G. Hoppe-Seyler mit kleinen Modificationen); die Analysen wurden an dem Mischharn zweier aufeinanderfolgenden Tage ausgeführt. Tagesmenge in den fünf Fällen:

1. unwägbare Spuren,
2. unwägbare Spuren,
3. 0·012 *gr*,
4. 0·019 *gr*,
5. unwägbare Spuren.

In dem ersten und dritten Falle kam gleichzeitig das Hydrobilirubin des Kotes zur Bestimmung (der Kot wurde mit salzsaurem Alkohol in der Siedehitze behandelt, bis kein Farbstoff mehr überging, Bestimmung des Hydrobilirubins im Extract); es fanden sich 21, beziehungsweise 29 *mgr* Hydrobilirubin. Zum Vergleiche sei erwähnt, dass in einem Falle von perniciöser Anämie der Harn eine Ausbeute von 0·153 *gr* und der Kot eine solche von 0·92 *gr* lieferte.

Aus den spärlichen Zahlen sind noch keine weittragenden Schlüsse erlaubt; immerhin sprechen sie deutlich gegen die Ableitung der chlorotischen Anämie von gesteigertem Hämoglobinzerfall.

d) Der Eisenstoffwechsel.

Noch weniger Anhalt für die Frage: mangelhafte Hämoglobinneubildung oder gesteigerter Hämoglobinzerfall? gewähren einstweilen die Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel. Den einseitigen Kotanalysen v. Hösslin's mangelt jede Beweiskraft. Die Entscheidung kann nur von genauen Ermittlungen der Eisenzufuhr und der Eisenabgabe abhängig gemacht werden, und zwar sind das Versuche, die an die Geduld des Forschers und an die Geduld der Patientin gleich hohe Anforderungen stellen; man darf sich nicht darauf beschränken, die Eisenbilanz nur für einzelne oder wenige Tage zu ermitteln, es müssen längere Versuchsperioden gefordert werden. Denn die quantitativen Beziehungen zwischen Eisen-Einfuhr und Ausfuhr werden dadurch getrübt, dass sowohl von dem Eisen des zerfallenden Hämoglobins, als auch von dem resorbierten Eisen der Nahrung gewisse Mengen im Körper zurückbleiben (Leber, Milz), um erst allmählich wieder abgegeben zu werden. In längeren Beobachtungsfristen fällt diese Eigentümlichkeit nicht störend ins Gewicht, kürzere Versuchsreihen verlieren hierdurch aber an Beweiskraft. Bis jetzt liegt keine Eisenbilanz bei Chlorose vor.

Wir müssen uns deshalb darauf beschränken, einige Punkte des Eisenstoffwechsels zu besprechen, die für die Beurteilung der Chlorose teils historische, teils noch jetzt praktische Bedeutung haben. Die ganze „Eisenfrage" mit allen ihren Details hier aufzurollen, liegt nicht in meiner Absicht. Ich verweise auf die Arbeiten von Bunge[161]) (1889), Kobert[201]) (1891), v. Noorden[202] (1893), Bunge-Quincke[1] (Congress für innere Medicin 1895), Quincke[203]) (1895), Quincke-Hochhaus[204]) (1896).

Nachdem in früherer Zeit kaum Zweifel darüber aufgetaucht waren, ob Eisensalze vom Darmcanale resorbiert würden, hat man im Laufe der Achtzigerjahre ihre Resorption lebhaft bestritten: man fand das Eisen im Kote wieder, der Harn wurde nach Eisenfütterung nur minimal oder gar nicht eisenreicher. (Versuche an Tier und Mensch.) Dagegen liess sich feststellen, dass gewisse eisenhaltige hochconstituierte Verbindungen das Harneisen vermehrten, also sicher vom Darme aufgesogen waren, in erster Linie Bunge's Hämatogen, ein eisenhaltiges Nucleoalbumin; später wurde der Nachweis der Resorption auch für Kobert's Hämol und Hämogallol erbracht, Substanzen, die durch Einwirkung reducierender Körper auf Hämoglobin oder Blut gewonnen sind und gleich dem Hämatogen das Eisen in zu fester Bindung enthalten, um

es den üblichen Reagentien (Schwefelammonium, Ferrocyankali) zugänglich zu machen. Ausgangs der Achtzigerjahre glaubte man die Erkenntnis gesichert zu haben, dass nur die complicierten organischen Eisenverbindungen, wie sie in Pflanzen und im Tierkörper vorkommen (sogenannte eisenhaltige Nucleoalbumine und Eisenproteide) zur Resorption im Darmcanale geeignet und für den Organismus zum Aufbau des Hämoglobins verwendbar seien. Den anorganischen und organischen Eisensalzen, ferner sämtlichen organischen Eisenverbindungen, die das Eisen nur locker festhalten, wurde von namhafter Seite die Resorptionsfähigkeit und zum Teil auch jede therapeutische Beeinflussung des Körpers abgesprochen. Die Vertreter der Pharmakologie (Schmiedeberg, Bunge, Kobert und ihre Schüler) hatten damit gleichsam das Verdict ausgesprochen, als ob sich die praktische Medicin Jahrzehnte lang in schwerer Täuschung über die theoretische und praktische Bedeutung der Eisentherapie befunden habe. Um so begreiflicher ist die Willfährigkeit, um nicht zu sagen Begeisterung, mit der eine vermittelnde Theorie Bunge's von den Aerzten entgegengenommen wurde. Sie trug sowohl den neuen Lehren der Pharmakologen wie auch den praktischen Heilerfolgen der Eisentherapie Rechnung. Bunge meinte, für gewöhnlich reichten die eisenhaltigen Nucleoalbumine unserer Nahrung hin, den Bedarf des Körpers an Eisen zu decken. Bei Chlorose sollten sich aber in Folge verminderter Salzsäureabscheidung des Magens die Fäulnisprocesse vermehren; dadurch entstände viel SH_2, der das Eisen aus den Nucleoalbuminen herausreisse und sich mit ihnen zu unlöslichem Schwefeleisen verbinde. Wenn man nun anorganische oder organische Eisensalze darreiche, so träte der SH_2 mit ihnen in Austausch und verschone das Eisen der Nucleoalbumine; diese gelangten dann ungestört zur Resorption und Wirkung. Die Theorie wurde hinfällig, als man fand, dass

1. die Magensalzsäure bei Chlorose in der Regel gar nicht vermindert ist (cf. S. 81);

2. die Eiweissfäulnis im Darme nur ausnahmsweise vermehrt ist (cf. Rethers,[132]) cf. S. 85);

3. selbst Schwefeleisen eine Heilwirkung bei Chlorose entfaltet (R. Stockman).[205])

Die Theorie, auf welche Bunge selbst übrigens kein Gewicht mehr legt, wurde entbehrlich, als inzwischen der Nachweis kam, dass anorganische Eisensalze in der That doch resorbirt werden und die Resorption sich keineswegs nur auf die eisenhaltigen Nucleoalbumine beschränke.

Die Geschichte dieses Nachweises ist sehr interessant. Zunächst erkannte man, dass Eisen, welches in die Blutbahn gerät (subcutane Injection), überhaupt nicht oder nur in Spuren von den Nieren ausgeschieden werde,

sondern sich in Leber und Milz anhäufe. Beide Organe ziehen das circulierende Eisen gleichsam magnetartig an (Kobert); sie sind der Stapelplatz für überschüssiges Eisen. Von hier aus wird das Metall sehr allmählich und offenbar in unregelmässigen Schüben wieder abgegeben und zum überwiegenden Teile durch den Kot, nicht etwa durch den Harn aus dem Körper entfernt. Die Darmwand ist also die eigentliche Secretionsstelle des Eisens. Man durfte sich nicht mehr wundern, nach Eisendarreichung den Eisengehalt des Harns unbeeinflusst zu sehen. Man hatte offenbar unvorsichtig und voreilig geurteilt, als man hieraus den Schluss ableitete, dass Eisensalze überhaupt nicht resorbiert würden.

Noch immer fehlte aber der positive Beweis für die Eisenresorption. Diese Lücke haben fast gleichzeitig die Untersuchungen von Gottlieb[206]) und Kunkel[207]) beseitigt. Ersterer fütterte Hunde, letzterer Mäuse mit Eisensalzen, und beide fanden darnach die Leber, sowie den ganzen Körper sehr eisenreich, viel eisenreicher als bei Controlltieren, die keine Eisensalze, im übrigen aber gleiche Nahrung erhalten hatten. Nachprüfungen dieser Versuche (mit unwesentlichen Modificationen) durch Woltering[208]) und Cloetta[209]) bestätigten ihr Resultat. Inzwischen ist es Macallum[210]), W. S. Hall[211]), J. Gaule[212]), Hochhaus und Quincke[204]) gelungen, an mikroskopischen Präparaten die Resorption des Eisens im Duodenum und seinen Zug durch die Darmzotten den hartnäckigsten Zweiflern sichtbar vor Augen zu führen, und Honigmann[213]) konnte bei einer Patientin mit Dünndarmfistel nachweisen, dass die Resorption quantitativ sogar recht ansehnlich ist: von 0·4166 *gr* Eisen (in Form von Ferrum citricum oxydatum) wurden in zwei Tagen 0·3388 *gr* = 81·33 % resorbiert.

Die Untersuchungen der letzten Jahre bezogen sich, wie ich kurz erwähnen will, nicht nur auf metallisches Eisen und lockere Eisenverbindungen; auch für andere Substanzen, die das Eisen viel fester halten und teils durch diese Eigenschaft, teils durch ihre chemische Constitution den Eisennucleoalbuminen nahestehen, wurde die Resorptionsfähigkeit nachgewiesen (z. B. Hämol, Hämogallol, Carniferrin, Ferratin). Nachdem die richtige Versuchstechnik einmal gefunden (Methoden von Gottlieb, Kunkel oder Quincke) und die principielle Frage entschieden, hat es nur eine untergeordnete Bedeutung, ob dieses oder jenes Präparat etwas besser oder etwas schlechter aufgesogen werde. Schon jetzt scheinen an der Lösung dieser Frage mercantile Erwägungen ein höheres Interesse zu nehmen als die medicinische Wissenschaft.

Wir verlassen an diesem Punkte die Eisenfrage, um sie wieder aufzunehmen und auf ihre praktischen Consequenzen zu prüfen, wenn von der Behandlung der Chlorose die Rede sein wird.

6. Eigenschaften des Harns bei Chlorose.

Ich kann über eine Reihe von Fragen, die den Harn betreffen, hinweggehen, weil sie schon in dem Früheren ihre Erledigung fanden. Beantwortet ist z. B. das Verhalten der N-Ausscheidung; angesichts der Resultate der Stoffwechselversuche wird man den häufigen und ohne Controlle der Nahrung abgegebenen Urteilen, „bei Chlorose sei die N-(Harnstoff-) Ausscheidung vermindert“, keinerlei Bedeutung mehr zuerkennen dürfen. Beantwortet ist ferner die Frage nach dem Verhalten des Urobilins (cf. S. 113) und der aromatischen Zersetzungsproducte des Eiweisses (cf. S. 85).

Ueber die einzelnen N-Substanzen und ihre Mischung ist nur wenig bekannt.

a) Harnstoff. Voges und Friedrichsen fanden bei ihren Untersuchungen,[213a]) die sie bei mir ausführten, dass von Chlorotischen meist ein auffallend hoher Bruchteil des Gesamtstickstoffs in Form von Harnstoff ausgeschieden wird. Normaler Weise sind es bei gemischter Kost: 83—85 %. Die genannten Autoren begegneten diesen Normalzahlen unter 7 Analysen nur zweimal, in den anderen Fällen schwankten die Verhältniszahlen zwischen 87 und 93 %. P. Chatin[214]), der ähnliche Versuche anstellte, fand auch nur 4 Mal 83—86 % Harnstoff-N, 6 Mal dagegen Werte zwischen 87 % und 90 %. Da ähnliche Zahlen bei verschiedenen anderen Krankheiten, die mit Chlorose keine Aehnlichkeiten haben, gleichfalls gefunden sind, und da wir eines klaren Einblickes in die Ursachen dieser Erscheinung noch ermangeln, so beschränke ich mich auf die Meldung der Thatsachen. Mit Chatin und Robin anzunehmen, dass bei niedriger relativen Harnstoffzahl die Oxydationen im Körper herabgesetzt, bei hoher relativen Harnstoffzahl die Oxydationen vermehrt seien, trage ich aus vielen Gründen Bedenken, die ich in meinem Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels dargelegt habe.

b) Ammoniak. In den Fällen von Voges und Friedrichsen waren 4·9—8·1 % des Harnstickstoffs an Ammoniak gebunden, eine verhältnismässig hohe Summe; die Normalzahlen sind bei gemischter Kost, wie sie die Patientinnen erhielten, bekanntlich 2—5 %. Die hohen Ammoniakwerte dienen als Beweis starker Säureausfuhr; um welche Säuren es sich handelte, wurde nicht festgestellt.

c) Harnsäure. Voges und Friedrichsen fanden ziemlich hohe relative Werte für Harnsäure. Sie beanspruchte 1·2—3·0 % des Gesamtstickstoffs; immerhin liegen sie noch im Bereiche des Normalen. Die absoluten Mengen im Tagesharn waren bei 6 Patientinnen: 0·51—0·35—0·50—0·54—0·81—0·84—0·39—0·51—0·75 *gr*, also dieselben Zahlen, die bei gesunden Frauen angetroffen werden. Fortlaufende Untersuchungen,

an fünf Tagen bei einem an schwerer Chlorose leidenden jungen Mädchen, ergaben mir im Mittel: von 0·65 *gr* Harnsäure pro Tag (N-Umsatz am Tage 11—12 *gr*, Harnmenge 2000—2400 cm^3, Methode Ludwig-Salkowski). Von anderer Seite sind nur spärliche Zahlen bekannt gegeben. Bartels[215]) fand bei einem chlorotischen Mädchen: 0·696 *gr* Harnsäure am Tage, bei einem zweiten 0·2—0·4 *gr* (Methode Heintz). W. v. Moraczewski,[216]) der die Harnsäure nach Haycraft bestimmte, verzeichnet folgende Tageswerte:

Fall I: 0·11—0·68 *gr* (zweimal: 2·552 und 3·201 *gr* —?)
„ II: 0·21—0·68 „
„ III: 0·12—0·54 „
„ IV: 0·40—0·69 „
„ V: 0·20—0·49 „
„ VI: 0·18—0·50 „
„ VII: 0·26—0·62 „
„ VIII: 0·25—0·63 „
„ IX: 0·42—0·64 „
„ X: 0·28—0·78 „
„ XI: 0·25—0·78 „

d) Kreatinin. Ueber die anderen N-haltigen Componenten des Harns ist nichts bekannt, nur findet sich eine Notiz über den Kreatiningehalt des Harns bei K. B. Hofman;[217]) er fand im Tagesharn 0·539—0·604 *gr*; die Mengen sind etwas kleiner als gewöhnlich; das dürfte von beschränkter Fleischzufuhr abhängen.

e) Harnwasser. Ueber die Menge des Harnwassers sind merkwürdiger Weise die Angaben nicht ganz übereinstimmend; von manchen wird die Harnmenge als verringert, von anderen als normal bezeichnet, nur einige Male wird auf ihre Vermehrung hingewiesen (Loock,[112]) Bartels,[215]) Rethers,[132]) Luzet[1]).

Die eigenen Erfahrungen möchte ich wie folgt zusammenfassen: In nichtcomplicierten Fällen und bei selbstgewählter Flüssigkeitszufuhr ist die Harnmenge mindestens normal, sehr häufig vermehrt. Die Farbe des Harns ist dementsprechend blass und das specifische Gewicht gering. Eine grosse Zahl von Fällen, wo man geradezu von Polyurie sprechen konnte, hat Th. Rethers[132]) in seiner schon mehrfach erwähnten Dissertation veröffentlicht. Die Harnmengen bleiben während des Verlaufes nicht immer gleich. Abgesehen von vorübergehenden, durch den Wechsel der Kost veranlassten Schwankungen, findet man oft eine auffallende Steigerung der Diurese, wenn der Gesamtzustand sich zu bessern beginnt. Bei manchen Chlorotischen wächst die Harnmenge im Verhältnis zur Flüssigkeitsaufnahme (oder sogar absolut), wenn die Getränkezufuhr ver-

mindert wird. Diese Erscheinung beweist, dass überschüssiges Wasser sich in den Geweben angesammelt hatte (cf. S. 65). Bei anderen Chlorotischen ist die Harnmenge dauernd normal, oder es wechseln Perioden der Polyurie mit normaler oder verringerter Harnausscheidung. Erhebliche und länger sich hinziehende Verminderung des Harns (unter einem Liter), mit hohem specifischen Gewicht und gesättigter Farbe sah ich nur bei Complicationen, z. B. beim Eintritt von Oedemen, von Venenthrombosen mit Fieber, bei Nahrungsverweigerung und in einzelnen sehr schweren Fällen nichtcomplicierter Chlorose. Dreimal wurde jede Menstruation von einem Absinken der Diurese begleitet; nach Ablauf der Katamenien stieg die Harnmenge dann um so höher. Ueber einen dieser Fälle habe ich genauere Aufzeichnungen:

vor der Menstruation: 1400—1600 cm^3;
während der Menstruation: 500—750 cm^3;
an den folgenden 5 Tagen: 1500, 2550, 3200, 3800, 1800 cm^3.

Sodann fiel die Menge auf 1300—1550 und verharrte dabei bis zur nächsten Menstruation, die abermals eine Verminderung auf 600—800 cm^3 brachte und von einer postmenstruellen Polyurie gefolgt wurde. Sicht- oder tastbare Oedeme traten während der Menstruation nicht auf; dagegen stieg das Körpergewicht bei der ersten Menstruation um 2200 *gr*, bei der zweiten um 2450 *gr*. Nach Schluss der Menstruation fiel, unter Anstieg der Diurese, das Körpergewicht schnell wieder auf die früheren Werte. Während der ganzen neunwöchentlichen Beobachtung war die Nahrung gleichförmig und die tägliche Getränkzufuhr schwankte innerhalb der engen Grenzen von 1600—1800 cm^3.

Aus den Krankengeschichten, die mir zur Verfügung stehen, konnte ich 159 zur Aufstellung einer kleinen Tabelle benutzen. Ich habe diejenigen Werte in die Tabelle aufgenommen, die im einzelnen Falle am häufigsten wiederkehrten. Da es nicht sicher ist, dass immer die gesamte Harnmenge aufgefangen und gemessen wurde, bezeichnen die Zahlen nur Minimalwerte; die richtigen Werte liegen wahrscheinlich noch etwas höher.

Tagesharnmenge	unter 1000 cm^3 . . .		in	15	Fällen	(9·4%)
„	zwischen 1000	und 1200 cm^3	„	42	„	(26·4%)
„	„ 1200	„ 1400 „	„	23	„	(14·5%)
„	„ 1400	„ 1600 „	„	9	„	(5·6%)
„	„ 1600	„ 1800 „	„	7	„	(4·4%)
„	„ 1800	„ 2000 „	„	18	„	(11·2%)
„	„ 2000	„ 2500 „	„	26	„	(16·3%)
„	„ 2500	„ 3000 „	„	11	„	(6·9%)
„	„ 3000	„ 3500 „	„	1	Fall	(0·6%)
„	„ 3500	„ 4000 „	„	4	Fällen	(2·5%)
„	über 4000 cm^3		„	3	„	(1·9%)

f) Aschenbestandteile. Ueber das Verhalten der Mineralstoffe liegen keine Untersuchungen vor, die einen Einblick in ihre Bilanz gestatteten. A. Robin[218]) meldet freilich Verminderung der Harnphosphate; doch ist hierauf kein Gewicht zu legen, da jede Nachricht über die Zufuhr der Phosphate mangelt. Neuerdings hat sich W. v. Moraczewski[216]) genauer mit dem Gegenstand beschäftigt; er teilt die Resultate seiner Harnuntersuchungen in 11 Fällen von Chlorose mit; doch finden sich auch hier keine Angaben über die Grösse der Nahrungsaufnahme und über den Gehalt der Kost an Mineralstoffen. Trotzdem zieht der Verfasser einige Schlüsse, die ich hier zum Abdruck bringen will: 1. während der Blutarmut findet eine Verminderung der Ausscheidung der Chloride im Harne statt, die nach der Besserung zurücktritt; 2. die Ausscheidung des phosphorsauren Kalkes verhält sich wie die Chlorausscheidung; 3. die phosphorsauren Alkalien sind während der Blutarmutperiode vermehrt. Diese Vermehrung tritt mit der Besserung zurück. — Ich bedaure, die Berechtigung dieser Schlussfolgerungen nicht zugestehen zu können. Chlorretention und Phosphatverluste, die v. Moraczewski als charakteristisch für Chlorose bezeichnet, lassen sich nur durch genaue vergleichende Untersuchungen der Nahrung einerseits, des Harns und des Kotes andererseits feststellen; sobald man von diesem Grundsatze abweicht, ist der haltlosen Speculation Thür und Thor geöffnet.

g) Albumin findet sich für gewöhnlich im chlorotischen Harn nur in jenen Spuren, die keinem Harne mangeln und die sich mit den gewöhnlichen Reagentien (Kochprobe, Essigsäure und Ferrocyankali, Jodjodkaliquecksilber etc.) schwer nachweisen lassen.

Doch giebt es Ausnahmen:

Unter den Chlorotischen sind immer einzelne Individuen, die dauernd etwas Eiweiss ausscheiden. Bei 260 Chlorotischen war dies 24 Male der Fall (= 9·2 %). Vergleicht man die Zahlen mit den Beobachtungen über Albuminurie bei gesunden Menschen (v. Leube, v. Noorden, Senator und andere), so scheint eine leichte Albuminurie bei Chlorotischen sicher nicht häufiger, eher seltener als bei dem Durchschnitt der Gesunden vorzukommen. Mikroskopisch findet man keine auf die Nieren hinweisenden Elemente, höchstens im Centrifugate vereinzelte hyaline Cylinder, wie sie auch bei der Albuminurie der Gesunden nicht fehlen. Die Häufigkeit dieser geringfügigen Albuminurie richtet sich durchaus nicht nach der Schwere der Erkrankung; die erwähnten 24 Fälle verteilen sich ganz gleichmässig auf höhere und geringere Grade von Blutarmut. Besonders zu betonen ist auch die Unabhängigkeit von Fussödemen (cf. S. 65) oder Ansammlung von Gewebewasser (cf. S. 65). Nur zweimal trafen in den 24 Fällen mit Albuminurie Fussödeme und Eiweissausscheidung zusammen. Bei 17 von den 24 Patientinnen bestand die

leichte Albuminurie auch nach Abheilung der Chlorose in gleicher Stärke fort.

Ausnahmsweise kommt eine besondere Form der Albuminurie vor, auf die ich etwas genauer eingehen muss. Unter den Fällen von „cyklischer Albuminurie“ oder „intermittierender Albuminurie bei jungen Leuten“, die von Pavy[219]) und von mir[220]) gleichzeitig zuerst beschrieben wurden, finden sich auch einige Chlorotische (cf. die Zusammenstellung von Heubner[221]) und Osswald).[222]) Die vielen Untersuchungen, welche diesem Thema in den letzten Jahren gewidmet wurden, haben die Frage, worauf die Albuminurie beruhe, noch nicht geklärt. Man begegnet ihr hauptsächlich bei halbwüchsigen Knaben und Mädchen, sie tritt nur zu gewissen Stunden des Tages auf, z. B. am Vormittage; zu anderen Tageszeiten, besonders nach längerer körperlichen Ruhe, ist der Harn eiweissfrei. Häufig wird die merkwürdige Beobachtung gemacht, dass die grösste Menge des Eiweisses schon beim Zusatz von Essigsäure in der Kälte ausfällt, was auf Nucleoalbumine hindeutet. Die sorgfältige mikroskopische Untersuchung, selbst nach Centrifugierung, erweist in der Regel die völlige Abwesenheit von Cylindern oder anderen nephrogenen Elementen; nur hin und wieder lässt sich ein hyaliner Cylinder entdecken. Ich bin der „cyklischen Albuminurie“ bei Chlorotischen im Verlaufe von zehn Jahren nur dreimal begegnet, obwohl ich seit meiner ersten Publication nach neuen Fällen emsig suchte. Die Eiweissausscheidung, nur auf einzelne Stunden des Tages beschränkt, verschwand in zwei bis drei Wochen, während die Bleichsucht sich unter Arsenbehandlung besserte; andere therapeutische Maassregeln wurden nicht ergriffen, doch wurden die etwas mageren Patientinnen zu reichlicher Nahrungsaufnahme angehalten. Der eiweisshaltige Harn hatte jedesmal ein hohes specifisches Gewicht (1020—1025) und war stärker pigmentiert; der eiweissfreie Harn war hell und reichlich. Uebereinstimmend war ferner der gänzliche Mangel an Cylindern oder Nierenzellen und vor allem der Reichtum an Nucleoalbumin.

In einem Falle enthielt der Harn neben dem Nucleoalbumin noch andere Eiweisskörper in bedeutender Menge, in den beiden anderen nur Spuren. Der Harn gab hier folgende Reactionen: Essigsäure erzeugte dichte Trübung, die bei längerem Stehen zunahm; am nächsten Tage war der Boden des Becherglases mit einem dünnen Belage aus amorpher Masse und Harnsäurekrystallen bedeckt, die überstehende Flüssigkeit hatte sich völlig geklärt und gab auf Zusatz von Ferrocyankali kaum merkliche Trübung; der Niederschlag, mit dünner Salzsäure und Pepsin im Brütofen behandelt, löste sich nicht vollständig; die Lösung gab prachtvolle Biuretreaction, starken Niederschlag mit Ferrocyankali und mit anderen Reagentien auf Albumosen. — Nachdem die Albuminurie einmal ver-

schwunden war, blieb sie dauernd aus, wie häufige, in zwei Fällen durch Monate und Jahre fortgesetzte Untersuchungen des Harnes zeigten; bei allen drei Mädchen trat völlige Genesung ein. Die klinischen Erscheinungen waren derartige, dass gegen die Diagnose Chlorose ein Zweifel nicht erhoben werden konnte.

Abgesehen von solchen, in ihrer Besonderheit leicht erkennbaren Ausnahmefällen ist Albuminurie bei nicht complicierter Chlorose selten; um so leichter machen Nierenerkrankungen bei oberflächlicher Untersuchung den Eindruck der Chlorose und werden thatsächlich mit ihr verwechselt (cf. Abschnitt: Diagnose).

h) Zucker fehlt ausnahmslos im chlorotischen Harn. Mehrfach versuchte ich durch Darreichung von 150 *gr* Traubenzucker alimentäre Glykosurie zu erwecken, aber ohne Erfolg; nur einmal war das Resultat positiv (0·7 *gr* Zucker erschienen innerhalb von drei Stunden nach dem Traubenzucker); doch war die Chlorose hier mit so ausgeprägten Basedow'schen Zeichen compliciert, dass man zweifelhaft sein konnte, ob nicht der Morbus Basedowii in den Vordergrund zu stellen wäre. Auch Chatin[214]) untersuchte Chlorotische auf alimentäre Glykosurie; niemals trat Zucker in den Harn über.

i) Harngiftigkeit. Der Vollständigkeit halber sei hier auch kurz über die Versuche berichtet, die zur Ermittlung der Harngiftigkeit bei Chlorotischen angestellt wurden. Die Autoren bedienten sich der Methode von Ch. Bouchard und bestimmten den sogenannten urotoxischen Coëfficienten. Die Methode ist folgende: Von dem Tagesurin des Patienten wird einem Kaninchen so viel in die Ohrvene gespritzt, bis es stirbt. Kennt man die zur Tötung nötige Harnmenge, die Menge des Tagesharns, das Gewicht des Kaninchens und das Gewicht des Kranken, so berechnet man zuerst, wie viel Cubikcentimeter Harn notwendig gewesen wären, um ein Kaninchen von 1 *kg* Gewicht zu töten. Daraus berechnet man, wie viele Kilogramm Kaninchen („lebende Materie") der Gesamturin der 24 Stunden abzutöten vermocht hätte. Diese Zahl bedeutet, wie viel Gift von dem Gesamtorganismus oder von einer gewissen Anzahl Kilogramm Mensch in 24 Stunden produciert sei. Jetzt dividiert man die Kilogramm Kaninchen, die der 24stündige Harn abzutöten vermöchte, durch das Körpergewicht und erfährt so den „urotoxischen Coëfficienten". Er beträgt nach Bouchard beim Gesunden im Mittel 0·464. Picchini und Conti,[224]) die sich kleine Abweichungen von Bouchard's Methode gestatteten, fanden ihn auf der Höhe der Krankheit grösser, nach der Heilung dagegen kleiner. Im Gegensatze hierzu ist nach P. Chatin[214]) während der Chlorose die Giftproduction des Körpers herabgesetzt (Verminderung des urotoxischen Coëfficienten). Chatin meint, dass die italienischen Forscher ihre Resul-

tate unrichtig gedeutet hätten, und ihre Zahlen ebenso wie die seinigen eine Herabsetzung der Giftproduction darthäten.

Ebensowenig wie vor vier Jahren,[225]) als ich zum ersten Male Gelegenheit hatte, die Methode Bouchard's zu beurteilen, konnte ich mich bis jetzt davon überzeugen, dass diese Versuche den Anforderungen genügen, die man an ein naturwissenschaftliches Experiment stellen muss.

7. Die Körperwärme.

Die Chlorose gilt im allgemeinen als eine fieberlose Krankheit. In der weitaus grössten Mehrzahl der Fälle trifft das zu; doch darf man nicht starr an dem Lehrsatze festhalten. Abgesehen von Complicationen, die Fieber bringen, wird jeder Arzt, der bei Chlorose regelmässige Messungen der Körperwärme vornehmen lässt, über Fälle berichten können, wo die Temperatur zeitweise um $^1/_4$—$^1/_2$ ° und manchmal noch mehr die Norm überschritt.

Einer der besten Kenner und gründlichsten Beobachter der Temperaturverhältnisse in Krankheiten, C. A. Wunderlich,[226]) hob zuerst hervor, dass die Chlorose gelegentlich mit Fieberbewegungen verlaufe. Später ist namentlich durch H. Mollière,[227]) dann durch Fr. Leclerc[228]) und Trazit[228a]) wieder die Aufmerksamkeit auf das Fieber der Chlorotischen gelenkt worden. Auch Hayem[229]) vermehrte die Casuistik um einige wertvolle Beobachtungen, und Eichhorst[1]) traf öfters leichte Temperaturerhöhungen bis 37·8 und 38·3 ° C. ohne nachweisbare Ursache. Selbstverständlich ist von allen Autoren sorgfältig darauf geachtet, jegliche Complication, die Fieber bringen könnte, auszuschliessen.

Am wichtigsten ist in praxi immer die Frage, ob die mit gelegentlichen oder dauernden Temperaturerhöhungen verbundenen Chlorosen nicht etwa verkappte Fälle von Tuberculose (Lungen, Drüsen) seien. Der Verdacht muss sich stets nach dieser Richtung lenken. Es wäre aber sehr verkehrt, auf den Nachweis höherer Körpertemperatur hin ohne weiteres zu sagen, dass es sich nicht mehr um reine Chlorose handle, sondern dass irgend eine Complication, wahrscheinlich Tuberculose, unentdeckt im Hintergrunde stehe. Ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel in zweifelhaften Fällen scheint mir die Injection von Tuberculin zu sein; ich habe öfters gesehen, dass Chlorotische, die fieberten, keine weitere Temperatursteigerung nach 3—5 *mgr* Tuberculin bekamen; man kann dann Tuberculose als letzten Grund des Fiebers mit ziemlicher Sicherheit ausschliessen.

Wodurch das Fieber der Chlorotischen entsteht, wissen wir nicht. Man hat sich zu erinnern, dass auch bei sämtlichen anderen Blutkrankheiten Temperaturerhöhungen vorkommen.

Aus meiner Statistik kann ich folgende kleine Tabelle mitteilen; ich schaltete alle Fälle aus, die nur irgendwie den Verdacht nahelegten, als ob es sich nicht um reine Chlorose handle. Die Temperaturen beziehen sich auf Achselhöhlenmessungen.

Bei 140 Chlorotischen lagen länger fortgesetzte Temperaturmessungen und gleichzeitig so genaue Krankheitsberichte vor, dass sich über die Abwesenheit complicierender fiebererregender Ursachen ein sicheres Urteil fällen liess. Von den 140 Chlorotischen hatten

Temperaturen bis (maximo)	37·5 ° C.	.	73	(= 52·1 %)
„ „ „	37·7 ° C.	.	25	(= 17·8 %)
„ „ „	38·0 ° C.	.	5	(= 3·6 %)
„ „ „	38·5 ° C.	.	5	(= 3·6 %)
„ „ über	38·5 ° C.	.	1	(= 0·7 %)

In den meisten Fällen wurden die leichten Temperatursteigerungen nur vorübergehend, an wenigen Tagen, beobachtet; bei der Minderzahl dauerten sie längere Zeit an.

Ein Fall, den ich in der Privatpraxis beobachtete, ist besonders bemerkenswert (er ist in der Tabelle nicht mit berechnet).

Es handelte sich um ein Mädchen von 18 Jahren mit den offenkundigen Zeichen einer schweren Chlorose; die Diagnose ist durch den späteren Verlauf bestätigt worden; es trat innerhalb eines halben Jahres völlige Genesung ein. Die Temperaturcurve verlief in merkwürdigen Schwankungen. In Perioden von vier bis fünf Tagen erhob sich die Körperwärme zu fieberhaften Werten (Rectalmessungen morgens 37·5—37·8 ° C., abends 38·3—38·8 ° C.). Dann folgte wieder eine Periode von drei bis sieben Tagen mit normalen Temperaturen. Dieser Wechsel vollzog sich im ganzen dreimal hintereinander; dann blieb unter wesentlicher Besserung des Befindens die Körperwärme dauernd normal. Auf der Höhe der Krankheit war der Hämoglobingehalt des Blutes auf sieben Gewichtsprocente gesunken, die Zahl der rothen Blutkörperchen auf 3,800.000. Die Temperaturschwankungen wurden nicht von auffallenden Veränderungen der Blutmischungen begleitet; die Milz war mässig vergrössert. Auf der Höhe der Krankheit schien das allgemeine körperliche Befinden zur Zeit der Temperatursteigerungen entschieden besser zu sein als zur Zeit der normalen Körperwärme.

Dieser Fall erinnert an die Temperaturcurven, die man gelegentlich bei der sogenannten Pseudoleukämie und bei der perniciösen Anämie gefunden und als chronisches Rückfallfieber beschrieben hat (Ebstein,[230]) v. Noorden).[50])

K) Complicationen.

1. Zufällige Complicationen.

Im Verlauf der Chlorose, einem sich mit seinen Besserungen und Verschlechterungen, Pausen und neuen Anfällen über Monate und Jahre

hinziehenden Leiden, ist selbstverständlich auch Gelegenheit zu anderweitigen Erkrankungen geboten; die Chlorose begünstigt sogar den gleichzeitigen Ausbruch anderer Krankheiten. Besonders für die acuten Infectionskrankheiten hat das Geltung. Noch auffallender und bedeutungsvoller ist die Erfahrung, dass Chlorotische durch alle Infectionen erheblich gefährdet werden. Abdominaltyphoid, Pneumonie, Influenza, Scharlach sind Krankheiten, die bei sonst gesunden, kräftigen, jugendlichen Individuen selten Anlass zu ernster Besorgnis geben; bei Chlorotischen ist das Krankheitsbild viel schwerer. Namentlich sind bei ihnen die Cerebralerscheinungen des Fiebers stark ausgeprägt und die Patientinnen kommen schon früh in das Stadium der Benommenheit und der Delirien. Daraus erwachsen die bekannten Schwierigkeiten für die Pflege und Ernährung, und oft schon nach wenigen Fiebertagen sind die Chlorotischen in einem Zustande der Schwäche, den andere Fiebernde erst nach dem Doppelten und Dreifachen der Zeit erreicht haben würden. Beim acuten Gelenkrheumatismus, zu dem Chlorotische eine entschiedene Disposition haben, ist mir aufgefallen, dass sich bei Bleichsüchtigen fast immer Endokarditis oder Perikarditis hinzugesellt, und in den meisten Fällen ein organischer Herzfehler zurückbleibt. Dies erinnert an die Mitteilung Virchow's,[1]) der bei Chlorotischen, die von puerperaler Sepsis befallen waren, schwere Erkrankungen des Endokards selten vermisste.

Acute und chronische Infectionskrankheiten ebenso wie zahlreiche Organerkrankungen sind nur zufällige Complicationen der Chlorose. Auch die Tuberculose rechne ich hierhin, während von anderen ein innigerer Zusammenhang zwischen Tuberculose und Chlorose angenommen wird (cf. S. 68). Ebenso gebührt dem Morbus Brightii der Chlorose gegenüber eine durchaus selbständige Stellung, und es kann nur zu Verwirrung führen, wenn man aus einigen gemeinsamen Symptomen auf nähere Verwandtschaft der beiden Krankheiten schliessen und die von französischen Autoren aufgestellte Mischform „Chloro-Brightisme“ anerkennen wollte. Wir haben diese Fragen schon an anderer Stelle berührt und werden bei Besprechung der Diagnose uns abermals damit beschäftigen.

Ausserdem giebt es aber eine Reihe von Krankheiten oder doch von Symptomencomplexen, die verhältnismässig oft bei Chlorose vorkommen, in ihrem Auftreten und Verlauf eine innige Abhängigkeit von ihr zeigen und sich mit dem Krankheitsbilde der Chlorose so verquicken, dass man sie nicht mehr als rein zufällige Complicationen bezeichnen darf. In den vorhergehenden Abschnitten wurde dieser Art von Complicationen ausgiebig Beachtung geschenkt.

Eine Mittelstellung zwischen den rein zufälligen und den von Chlorose unmittelbar abhängigen Complicationen scheinen mir das Ulcus ventriculi und der Morbus Basedowii einzunehmen.

2. Ulcus ventriculi.

Auf den Zusammenhang des runden Magengeschwürs mit Chlorose ist von jeher in den Lehr- und Handbüchern hingewiesen worden. Leider besitzen wir keine umfangreichen Nachrichten über die Häufigkeit, mit der sich beide Krankheiten zu einander gesellen. Mit einzelnen Zahlenreihen aus dieser oder aus jener Klinik und Poliklinik ist nicht viel anzufangen, weil es sich immer mehr herausstellt, dass Ulcus ventriculi in den verschiedenen Gegenden und in den verschiedenen Bevölkerungsschichten mit sehr ungleicher Häufigkeit vorkommt. Ich verweise z. B. auf Luzet,[1]) der ausdrücklich hervorhebt, dass von der häufigen Complication mit Magengeschwür, worüber die deutschen Autoren berichteten, in Frankreich keine Rede sein könne. Mir selbst fiel auf, wie selten bei den Chlorotischen, die in der Berliner Charité behandelt wurden, Magengeschwür zu finden war, nachdem ich vorher als Assistent der Giessener medicinischen Klinik die Complication der Chlorose mit Ulcus ventriculi als etwas sehr Häufiges kennen gelernt hatte. Erschwerend für die Beurteilung ist ferner der Umstand, dass die Diagnose „Ulcus ventriculi“ mit einer gewissen Willkür gehandhabt wird. Manche Aerzte sind mit der Diagnose Magengeschwür viel zu freigebig, und in naturgemässer Consequenz ihrer Diagnose legen sie den mit diesen oder jenen dyspeptischen Beschwerden behafteten Chlorotischen häufig diätetische Schonungscuren auf, die den Patientinnen mehr schaden als nützen. Ich möchte nach eigenen Erfahrungen mich dahin äussern: Unter den jungen Mädchen und Frauen, die sicher mit Ulcus ventriculi behaftet sind, findet man immer verhältnismässig viele Chlorotische; fasst man aber die ungeheure Zahl der Chlorotischen ins Auge, so sind es immer nur sehr wenige, die gleichzeitig die sicheren Merkmale eines Ulcus ventriculi darbieten. Bei den letzten 35 Fällen von (meist schwerer) Chlorose war ich einmal in der Lage, ein Magengeschwür mit Bestimmtheit zu diagnosticieren, und ein zweites Mal konnte der Entscheid, ob Magengeschwür oder nicht, nur vermutungsweise in positivem Sinne getroffen werden.

Ueber die Ursachen, die der Entstehung des Magengeschwürs bei Chlorotischen Vorschub leisten, sind viele Ansichten laut geworden. Am weitesten förderten die Erkenntnis die schönen Versuche von Quincke[232]) und Dettwyler[231]). Wenn sie bei Tieren die Magenschleimhaut verletzten, so erfolgte in der Regel schnelle Heilung; wenn das Tier aber gleichzeitig durch Aderlässe anämisch gemacht wurde, so verzögerte sich die Heilung sehr bedeutend oder sie erfolgte überhaupt nicht. Ueberträgt man diese Erfahrung auf den Menschen, so hätte man sich vorzustellen, dass bei vorhandener Anämie, beziehungsweise Chlorose die Magenschleimhaut an und für sich gegen Schädlichkeiten thermischer, mechanischer

oder chemischer Art empfindlicher sei und leichter durch sie verwundet werde als bei Gesunden; ist erst einmal die Verletzung da, so wird ihre Heilung durch die anämische Blutbeschaffenheit verhindert, und es kommt zum Geschwür. Diese Auffassung erhielt eine weitere Stütze durch den von Riegel[233]) und anderen geführten Nachweis, dass sowohl die Chlorose wie das Magengeschwür mit Hyperacidität des Magensaftes einhergehe (cf. S. 81); durch den hohen Säuregrad wird der Geschwürsgrund immer neu geschädigt und die Heilung verzögert.

Wenn ein Magengeschwür vorliegt, so hat sich die Behandlung selbstverständlich in erster Linie mit diesem abzufinden. Bettruhe und die bekannte schonende Diät sind am Platze. Daneben sollte man aber niemals auf die Eisentherapie verzichten, weil für die schnelle Heilung des Magengeschwürs die Beseitigung der Chlorose von äusserster Wichtigkeit ist. Mit der innerlichen Darreichung von Eisenpräparaten wird man freilich recht vorsichtig sein, starke Verdünnung ist geboten; beachtet man dies, so wüsste ich nicht, warum in dem Magengeschwür eine Contraindication gegen die innerliche Darreichung des Eisens zu erblicken wäre; die viel gefürchtete Aetzwirkung des Eisens tritt doch nur bei stärkeren Concentrationsgraden in Kraft. Ich wähle in solchen Fällen dünne Lösungen von Eisensesquichlorid. Sollten die dünnen Lösungen des Eisensalzes nicht vertragen werden, so bleibt immer noch übrig, nach Quincke's Vorschlag Ferrum citricum subcutan zu injicieren.

3. Morbus Basedowii.

Höchst merkwürdig und noch gar nicht aufgeklärt sind die Beziehungen zwischen Chlorose und Morbus Basedowii. Dass bei Chlorotischen nicht selten das vollentwickelte Bild oder in anderen Fällen einzelne wohlbekannte Züge der Basedow'schen Erkrankung vorkommen, ist altbekannt. Mit besonderem Nachdruck hat Wunderlich[234]) darauf hingewiesen; später ist in Deutschland der Zusammenhang wieder in Zweifel gezogen, und die Vereinigung beider Krankheiten wurde mehr als zufällige erachtet; man vergleiche die Darstellung von Eulenburg[235]) und Immermann.[1]) In Frankreich hielt man dagegen viel fester an der Lehre, dass Chlorose der Entstehung des Morbus Basedowii bis zu einem gewissen Grade Vorschub leiste (Teissier,[236]) Hayem,[1]) Luzet).[1]) Neuerdings ist durch Chvostek[185]) in dankenswerter Weise wiederum die Aufmerksamkeit auf diesen Punkt gelenkt worden. Er beschrieb mehrere Fälle von Chlorose, wo deutliche Zeichen der Basedowschen Erkrankung sich hinzugesellt hatten. Im ganzen sind die Mitteilungen aber recht spärlich und unsicher.

Es liegt mir fern, einen engen Zusammenhang zwischen beiden Krankheiten behaupten zu wollen, um so mehr, als ich mit Entschieden-

heit auf dem Standpunkt stehe, dass der Morbus Basedowii als eine besondere, von Erkrankung der Schilddrüse abhängige Stoffwechselanomalie zu betrachten sei, während ich den Ursprung der Chlorose in andere Organe (Sexualapparat und Knochenmark) verlege. Beides sind offenbar gänzlich verschiedene Stoffwechselerkrankungen, die sich aber doch gern mit einander bei demselben Individuum vorfinden, ähnlich wie man nicht selten Gicht und Diabetes, Diabetes und krankhafte Fettleibigkeit mit einander vereint sieht.

Von den Zeichen der Basedow'schen Erkrankung bemerkt man bei Chlorotischen besonders häufig Anschwellung der Schilddrüse (Struma chlorotica autorum), dauernd erhöhte Pulsfrequenz, Hyperhidrosis, Zittern; seltener ist das Vortreten der Augen, doch wird auch dies gelegentlich beobachtet.

Wenn ich von den Fällen absehe, wo nur eines der genannten Symptome zugegen war, und nur diejenigen berücksichtige, wo mehrere der sogenannten Basedow'schen Symptome sich im Krankheitsbilde vordrängten, so gelange ich zu folgender Zahlenaufstellung. Unter 255 Fällen von Chlorose fanden sich:

Struma, Exophthalmus, beschleunigte Herzaction, Zittern, Hyperhidrosis, Muskelunruhe: 7 Mal.

Struma, Tachykardie, Zittern, Hyperhidrosis: 4 Mal.

Tachykardie, Zittern, Hyperhidrosis: 7 Mal.

Tachykardie, Zittern: 5 Mal.

Tachykardie, Hyperhidrosis: 3 Mal.

Struma, Tachykardie: 3 Mal.

Struma vasculosa ohne Begleiterscheinungen: 5 Mal.

Im ganzen boten also 34 Fälle unter 255 Basedow'sche Zeichen dar. Zum Teil überdauerten sie die Chlorose, zum Teil waren sie nur auf der Höhe der Bleichsucht deutlich entwickelt.

Eines Falles muss ich hier besonders Erwähnung thun; er gehört zu den seltsamsten Krankheitsbildern, die mir vorgekommen sind.

Ein 22jähriges Mädchen berichtete, schon mehrere Male an Bleichsucht gelitten zu haben; während eines früheren Anfalles sei der Umfang des Halses sehr viel grösser geworden. Als ich sie zum ersten Male sah, handelte es sich um reine Chlorose schweren Grades, die nach Bericht der Patientin sich in etwa 10—14 Tagen zum Höhepunkt entwickelt hatte. Neben der starken Blässe der Haut und der Blässe des Blutes fiel eine hochgradige Muskelschwäche auf, die die Patientin an das Bett fesselte. Umfang des Halses 34 *cm*, keine Spur von Struma. Zwei Tage später betrug der Umfang des Halses 38 *cm*, die Pulsfrequenz war von 80 auf 106 Schläge gestiegen, die Augen traten deutlich etwas vor. An den beiden folgenden Tagen weitere Zunahme des Halsumfangs ($39^1/_2$ *cm*), tastbare, stark klopfende Struma, Gefässgeräusche an der Struma, stärkeres Vortreten der Augen, andauernde Schweissbildung, Zittern, völlige Schlaflosigkeit, ausserordentliche Schwäche. Damit war der Höhepunkt der Erkrankung erreicht; schon am

nächsten Tage war ein Zurückgehen sämtlicher Erscheinungen zu bemerken, und nach weiteren fünf Tagen liess sich der Patientin durchaus nicht mehr ansehen, dass sie einen Anfall von acutem Morbus Basedowii durchgemacht hatte. Der Halsumfang war bis auf $34^1/_2$ *cm* zurückgegangen, die Pulsfrequenz auf 74 Schläge gesunken. Die Therapie hatte vom ersten Tage der Beobachtung an (also schon vor Beginn der Basedow'schen Erscheinungen) in Darreichung von Eisen und Arsenik bestanden.

Wenn Basedow'sche Erkrankung sich zu Chlorose gesellt, so empfiehlt sich therapeutisch: möglichste geistige Ruhe, Fernhaltung körperlicher Anstrengungen, Sorge für reichliche Ernährung, Anwendung von Arsen mit oder ohne gleichzeitige Darreichung von Eisen.

VI. Verlauf und Prognose.

Betreffs des Verlaufes hat man folgende Gruppen zu unterscheiden:

1. Einfache Chlorose. Die gewöhnliche Chlorose tritt anfallsweise auf; sie entwickelt sich mehr oder weniger schnell, d. h. in wenigen Tagen oder Wochen, bis zu einem gewissen Höhepunkte, verweilt auf demselben bald kürzer, bald länger, häufig mit kleinen Schwankungen zum Besseren oder Schlechteren, und klingt dann langsam wieder ab. Der ganze Anfall zieht sich meist über zwei bis vier Monate hin. Selten wird nach Ablauf des eigentlichen Anfalles völlige Genesung erreicht, und auch das Blut nimmt nur ausnahmsweise die normale Zusammensetzung sogleich wieder an. In der Regel mahnen öftere kleine Störungen des Allgemeinbefindens, blasseres Aussehen, Verspätungen oder Unregelmässigkeiten der Menses, unvollständige Regeneration des Blutes, noch lange an die überstandene Krankheit. Schliesslich, nach einem halben Jahre und länger, tritt aber doch vollkommene Heilung ein. Damit kann die ganze Krankheit für immer erlöschen; in der Mehrzahl kommt es aber zu Rückfällen, welche noch mehrere Jahre hindurch sich wiederholen. Man hat die Beobachtung gemacht, dass manche Individuen immer wieder zu bestimmten Jahreszeiten von der Chlorose ergriffen werden, und spricht demgemäss von Winterchlorose, Frühjahrschlorose etc. Nach O. Rosenbach[1]) soll die Spätsommerchlorose am häufigsten sein, eine Erfahrung, die ich, beiläufig bemerkt, nicht bestätigen kann; bei meinen Patientinnen, die alljährlich ihren Anfall bekamen, handelte es sich zumeist um Frühjahrschlorose.

Anfallsweises Auftreten mit längeren Intervallen findet man insbesondere bei kräftigen jungen Mädchen und bei gutem allgemeinen Ernährungszustande; man begegnet ihm häufiger in den social höheren Schichten der Bevölkerung als bei Arbeiterinnen, häufiger bei Personen, die erst relativ spät (17. bis 19. Lebensjahr) an Chlorose erkranken, als bei sehr jungen Mädchen. Die Prognose ist entschieden günstig; eine gewisse Neigung zu Rückfällen bleibt freilich noch bis in reife Jahre bestehen; sie reicht manchmal bis in das vierte Lebensdecennium hinein, insbesondere bei unverheirateten Mädchen und bei kinderlosen

Frauen; Schwangerschaften wirken bei dieser Form von Chlorose Rückfällen entgegen. Schliesslich erlischt die Disposition, ohne dass irgend ein bleibender Nachteil an die frühere Krankheit erinnerte.

Nach dem geschilderten Typus verlaufen weitaus die meisten Fälle von Chlorose.

2. Chronische Chlorose. Hierhin sind jene Formen zu rechnen, die, einmal entstanden, sich mit zähem Widerstande durch Jahre und manchmal durch Jahrzehnte behaupten. In dem langgedehnten Verlaufe mangelt es freilich nicht an Besserungen und Verschlimmerungen, aber die Patientinnen behalten dauernd ein blasses Aussehen und verminderten Hämoglobingehalt des Blutes — hier übrigens stets verbunden mit Herabsetzung der Blutkörperchenzahl —, sie behalten dauernd Beschwerden, zumal Menstruationsstörungen, dyspeptische Erscheinungen dieser oder jener Art, Muskelschwäche, leichte Ermüdung; fast immer leidet mit der Zeit der allgemeine Ernährungszustand und mit ihm die Widerstandskraft des Nervensystems; Hysterie und Neurasthenie finden einen fruchtbaren Boden.

Auch die chronische Chlorose lässt den anfallsweisen Typus noch deutlich erkennen, insofern bessere und schlechtere Zeiten unabhängig von jeder Behandlung miteinander wechseln. Da die Krankheit der besten Pflege und Behandlung zum Trotz nicht völlig verschwindet, ist anzunehmen, dass eine dauernde oder nur langsam weichende Functionsstörung ihr zu Grunde liegt. Es kann sich kaum um etwas anderes als um die Erschlaffung der blutbildenden Organe handeln. Was die Ursache hierfür sei, lässt sich nicht immer feststellen; manchmal, vielleicht in den meisten Fällen, beruht die Störung auf einer von Haus aus schwachen Anlage, vergleichbar anderen Entwicklungshemmungen (Zwergwachstum, mangelhafte Entwicklung der Knochen, des Gefässapparates, der Genitalien, der Brüste etc.), die isoliert oder combiniert und coordiniert mit der chronischen Form der Chlorose vorkommen, vielleicht auch für ihren Ausbruch den Boden ebnen (Gefässanomalien, Anomalien der Sexualorgane). Oder trotz guter Anlage wirken dauernde Schädlichkeiten auf den Organismus, speciell auf die Function der Blutneubildung ein: ungünstige Ernährungsverhältnisse, Ueberbürdung oder latente Tuberculose. Man kann freilich im Zweifel sein, ob man dann noch von Chlorose sprechen darf; ich halte es nicht für ratsam.

Die chronische Form der Chlorose beginnt schon sehr früh, in der ersten Hälfte des zweiten Lebensdecenniums; oder sie ragt mit den Anfängen sogar bis in die Kinderjahre zurück, seltener verschiebt sich der Ausbruch bis zum 18. Lebensjahr und darüber hinaus. Es handelt sich meist um schwächliche Individuen, die auch andere Zeichen gehemmter Entwicklung zur Schau tragen (kleiner oder schmächtiger Körper, graciler

Knochenbau, dürftige Musculatur, mangelhaftes Fettpolster, zarte epidermoidale Gebilde, verkümmerte Brüste, ungenügender Ausbau der inneren Genitalien); bald sind nur einzelne, bald mehrere dieser Degenerationszeichen vorhanden. Selten hat man es mit kräftigen, normal entwickelten, junonischen Gestalten zu thun.

Der Ausgang dieser Fälle ist ungemein verschieden. Häufig tritt nach jahrelanger Chlorose noch völlige Heilung ein, ein Zeichen, dass die mangelhafte Entwicklung der blutbildenden Organe und ihre angeborene oder erworbene Insufficienz durch spätere Reifung überwunden werden kann. Die Therapie hat hierauf grossen Einfluss; manchmal ist die günstige Wirkung des Ehestandes und der Schwangerschaften unverkennbar; andere Male ist das Entgegengesetzte der Fall: die Chlorose heilte zunächst, kehrt aber im Anschluss an Schwangerschaften und Wochenbette mit besonderer Vorliebe zurück. Nicht immer ist auf Heilung zu rechnen; viele Frauen bleiben ihr ganzes Leben lang mehr oder weniger chlorotisch oder verlieren die Chlorose erst in späten Jahren, um die Zeit des Klimakteriums; sie leiden, ohne jemals ernstlich krank zu sein, dauernd an diesen oder jenen Beschwerden, die aus dem Symptomenbilde der jugendlichen Bleichsucht geläufig sind; das Cardinalsymptom der jugendlichen Chlorose, die blasse Gesichts- und Hautfarbe, tritt freilich mit zunehmenden Jahren immer mehr in den Hintergrund, weil sich meist mit der Zeit Capillarektasien und stärkere Pigmentierung entwickeln. Diese Eigentümlichkeit veralteter Fälle lässt oft den Gedanken an Chlorose gar nicht aufkommen; bei sorgfältiger Aufnahme der Anamnese erfährt man aber, dass die gegenwärtigen Beschwerden sich in langer, ununterbrochener Kette aus zweifelloser Bleichsucht der Jugendzeit herleiten; die Blutuntersuchung ergiebt dann regelmässig starke Abnahme der Färbekraft, die mit dem keineswegs sehr anämischen Aussehen einen scharfen Contrast bildet.

Die Chlorosen, die in der Jugend von vornherein als chronische auftreten, sind nach dem Gesagten in prognostischer Hinsicht sehr verschiedenwertig. Sie können zwar heilen und heilen thatsächlich oftmals. Aber auch in diesem günstigen Falle werfen sie tiefe Schatten in die Zukunft. Es ist durchaus nicht gleichgiltig für die Widerstandsfähigkeit des Organismus im späteren Leben, ob er lange Jahre — in der Zeit rasch fortschreitender Entwicklung des Körpers und des Geistes — von einem hämoglobinreichen oder einem hämoglobinarmen, wässerigen Blute durchflossen war. Mangelhafte Ausbildung körperlicher Fähigkeiten, Verkümmerung der körperlichen und geistigen Energie, schlechte Dressur des Willens und des Verstandes, klaffende Lücken der Schulbildung etc., Launenhaftigkeit, sind oft die Folgen langdauernder Chlorose und der Schonung des Körpers und des Geistes, die sie ihren Opfern auferlegte.

Ferner kommt prognostisch in Betracht, wie sehr die Chlorose, und zwar besonders ihre chronische Form den Boden für andere Krankheiten ebnet und die Reconvalescenz von intermittierenden Krankheiten verzögert und erschwert. Auch muss bei chronischer Chlorose immer die Möglichkeit vor Augen stehen, dass man es doch nicht mit einem reinen Falle von Chlorose, d. h. mit einer auf die Hemmung der Blutbildung sich beschränkenden Störung zu thun habe; man muss fürchten, dass andere schwere Entwicklungsstörungen nebenher gehen, z. B. Hypoplasie des Gefässystems mit Gefahr späterer Herzschwäche, Hypoplasie oder Functionsuntüchtigkeit der Genitalien mit der Gefahr dauernder Sterilität, wenn nicht gar die chronische Anämie das Bild der Chlorose nur vortäuscht, in Wirklichkeit aber eine versteckte Tuberculose zum unheimlichen Hintergrund hat.

3. Chlorose mit Complicationen. Die Chlorose begünstigt die Entstehung gewisser anderer Krankheiten. Einige sind darunter, die ernste Gefahren mit sich bringen und sogar den Tod veranlassen können: Ulcus ventriculi und Thrombosen. Sie sind neben Trauma und Vergiftung weitaus die häufigsten Ursachen für etwaige Todesfälle bei chlorotischen Mädchen und Frauen. Alle anderen Complicationen, die mit der Bleichsucht in einem näheren Zusammenhange stehen, sind nicht lebensgefährlich, können aber das Krankheitsbild im ganzen wesentlich verschärfen und die Heilung verzögern.

VII. Diagnose.

Die Chlorose gehört nicht zu den Krankheiten mit pathognomonischen Symptomen. Jedes einzelne Zeichen wird auch bei anderen Krankheiten, insbesondere bei den übrigen Formen der Anämie beobachtet, und umgekehrt giebt es mit Ausnahme der allen Anämien gemeinsamen Hämoglobinarmut des Blutes kein Symptom, das nicht in diesem oder jenem Falle mangeln könnte, ohne die Diagnose Bleichsucht zu erschüttern. Nicht auf einzelne Symptome, sondern auf das Gesamtbild und auf den Ausschluss anderer Krankheiten hat die Diagnose sich zu gründen. Die Anhaltspunkte sind also teils positiver, teils negativer Art.

1. Positive Anhaltspunkte.

a) Anämische Blutbeschaffenheit. Eine Verminderung des Hämoglobins im Blute ist Grundbedingung für die Diagnose. Patientinnen, die nur bei äusserer Besichtigung den Eindruck von Anämie erwecken, deren Blut aber den normalen Gehalt an Hämoglobin aufweist, dürfen wohl als anämisch, oligämisch, aber niemals als chlorotisch bezeichnet werden. Dagegen ist die Behauptung unhaltbar, dass im chlorotischen Blute nur das Hämoglobin und nicht die Zahl der rothen Blutkörperchen vermindert sein dürfe; in der Regel ist die Hämoglobinarmut freilich bedeutender als die Körperchenarmut; nur die Umkehr dieses Verhältnisses spricht gegen Chlorose. Aus dem Blutbefunde ist ferner noch die normale oder annähernd normale Beschaffenheit der Leukocyten hervorzuheben.

b) Weibliches Geschlecht. Wir lehnen zwar nicht ab, dass bei Männern, insbesondere im Jünglingsalter, anämische Zustände und deren Folgeerscheinungen sich entwickeln können, die auf gleichen Störungen der hämatopoëtischen Functionen beruhen wie bei der weiblichen Chlorose, halten den Beweis in dieser schwierigen Frage aber noch nicht für erbracht. Bis wir in die letzten Ursachen und die Entwicklungsbedingungen der Krankheit schärferen Einblick gewonnen, ist der Name Chlorose für das weibliche Geschlecht zu reservieren (cf. S. 3, 4, 9).

c) Jugendliches Alter der Patientinnen. Auf diesen Punkt ist grosses Gewicht zu legen. Anämien des kindlichen Alters (etwa bis zum zwölften Lebensjahre) wird man nur selten als echte Chlorosen bezeichnen dürfen: ebenso ist bei der Diagnose Bleichsucht Zurückhaltung geboten, wenn es sich um Personen handelt, die früher niemals chlorotisch waren und erst jenseits der zweiten Hälfte des dritten Decenniums von Anämie befallen werden. Immerhin schliesst höheres Alter die Diagnose nicht aus, umsoweniger, wenn in früherer Zeit sichergestellte Anfälle von Chlorose vorausgingen, oder die Chlorose als chronischer Zustand aus den Pubertätsjahren überkommen ist. Im ganzen wird bei älteren Frauen und Mädchen die Diagnose Bleichsucht zum grossen Schaden der Kranken viel zu häufig und viel zu leichtsinnig gestellt. Abgesehen vom Ausschluss jeder anderen anämisierenden Krankheit sollte man zur Sicherstellung der Diagnose mindestens die Untersuchung des Blutes verlangen; es giebt zahlreiche Frauen, die den Eindruck von Anämie machen und bei denen allerhand an Chlorose erinnernde Beschwerden vorliegen, deren Blut aber hämoglobin- und körperchenreich ist; damit fällt die Berechtigung, von Chlorose zu sprechen.

d) Mangelhafte Entwicklung der Sexualorgane. Obwohl echte Chlorose bei vollkommen normaler anatomischer Entwicklung der Fortpflanzungsorgane vorkommt, ist es doch eine sichergestellte Thatsache, dass mangelhafte Entwicklung derselben und die sogenannten Degenerationszeichen im Gebiete der Sexualorgane bei Chlorotischen sehr viel häufiger als bei anderen Weibern gefunden werden. Mag nun diese häufig durch spätere Entwicklung wieder ausgleichbare Hypoplasie als Ursache der Chlorose oder als coordiniert mit derselben betrachtet werden, diagnostisch gewährt sie immerhin Anhaltspunkte.

e) Deutlicher und schneller Erfolg der Behandlung mit Eisen. Man sieht auch bei anderen Formen von Anämie Heilwirkungen des Eisens, jedoch niemals so deutlich wie bei Chlorose. Aus dem umgekehrten Verhalten, nämlich dem Fehlschlagen der Eisentherapie, darf aber kein Beweisstück gegen Chlorose geschmiedet werden.

f) Schnelle Entwicklung und anfallsweises Auftreten der Anämie, ohne dass andere Krankheiten, namentlich schwere Blutverluste, verantwortlich gemacht werden könnten. Auf diese Eigentümlichkeit der Chlorose ist diagnostisch viel Gewicht zu legen. Chronisch-anämischer Zustand gleichmässiger Intensität, durch Jahre und Jahrzehnte sich hinziehend, ist immer nur mit Vorsicht als Chlorose zu deuten.

g) Gesamtverhalten. Aus dem reichen Klagenregister der Chlorotischen und der grossen Summe objectiv nachweisbarer Veränderungen fehlen im besonderen Falle immer einzelne Nummern. Kein Fall von Chlorose gleicht völlig dem anderen. Bald treten an diesen, bald an jenen

Organen die krankhaften Erscheinungen mehr in den Vordergrund. In der Gesamtheit ist der Symptomencomplex, sein Auftreten, Verlauf und Wiederverschwinden aber in hohem Maasse charakteristisch und kann dem erfahrenen Arzte oft von grösserer Bedeutung für die Diagnose werden als die sorgfältigste Zergliederung der Einzelsymptome.

2. Negative Anhaltspunkte.

Da der chlorotischen Anämie zahlreiche, man könnte beinahe sagen ausschliesslich Symptome zukommen, die bei anderen Formen von Anämie auch gefunden werden, ist es von wesentlicher Bedeutung, in jedem Falle das Vorhandensein anderer Bluterkrankungen auszuschliessen. Vor einigen Verwechslungen schützt ohne weiteres die Blutuntersuchung; hierhin gehören die beiden Formen der Leukämie, schwerere Fälle von sogenannter perniciöser Anämie und die mit hochgradiger Leukocytose einhergehenden Fälle von secundärer Anämie. Andere Formen von Anämie, die ätiologisch von der Chlorose scharf zu trennen sind, können aber ein Krankheitsbild und eine Blutbeschaffenheit mit sich bringen, die der echten Chlorose ähnlich sind. Worauf die Aufmerksamkeit des Diagnostikers sich zu richten hat, geht am besten aus der Aufzählung derjenigen Krankheiten hervor, womit die Chlorose in praxi am häufigsten verwechselt wird.

a) Darmparasiten. Von *Anchylostomum duodenale* und von *Botriocephalus latus* ist hinlänglich bekannt, dass sie Anämie hervorrufen können. In Gegenden, die reich an diesen Parasiten sind, wird man sie kaum übersehen; anderenfalls liegt die Verwechslung nahe. Ich habe bisher nur zwei Fälle von Botriocephalus selbst behandelt; beide Male waren es junge Mädchen, die seit langer Zeit als chlorotisch galten; die Abtreibung des Wurmes führte zu schneller Genesung. Ueber *Taenia mediocannelata* und die in Deutschland kaum noch vorkommende *Taenia solium* gehen die Urteile auseinander. In der Mehrzahl der Fälle bedingen diese Würmer meiner Erfahrung nach keine Spur von Anämie; bei Kindern und bei jungen Mädchen, die an und für sich zur Blutarmut geneigt sind, liegen die Dinge aber doch anders; hier werden sie nicht selten zur determinierenden Ursache für Anämie. Anderenfalls könnte man nicht verstehen, wie einer erfolgreichen Abtreibungscur schnelle Heilung der Anämie sich anschliesst. Ich habe mehrere derartige Heilungen beobachtet, wo vorher langdauernde Behandlung mit Eisen vergeblich stattgefunden hatte. Für *Ascaris lumbricoides* gilt das Gleiche. Hieraus folgt die eigentlich selbstverständliche Forderung, in jedem Falle von Anämie — mag noch so sehr der Gedanke an echte Chlorose begründet sein — den Stuhlgang auf Parasiteneier mikroskopisch zu untersuchen; in hartnäckigen Fällen von Anämie ist diese Mahnung besonders dringend.

b) Tuberculose. Keimende Tuberculose erzeugt häufig einen Zustand von Anämie und ein Krankheitsbild, das die grösste Aehnlichkeit mit Chlorose hat. Aus den Allgemeinerscheinungen und aus dem Blutbefunde die beiden Formen zu unterscheiden, ist nicht immer möglich; vielleicht geht die Aehnlichkeit noch weiter und ist vielleicht noch tiefer begründet, da in beiden Fällen der eigentliche anämisierende Process, d. h. die Vorgänge im blutbildenden und blutzerstörenden Apparat identisch sein können; aber die Aetiologie ist verschieden, und hierin ruht die Wichtigkeit der Unterscheidung. Es ist nicht ausgeschlossen, dass bei einem tuberculös beanlagten Mädchen, welches alte oder frische bacilläre Krankheitsherde in den Lymphdrüsen oder Lungen herumträgt, eine echte Chlorose sich nebenher entwickle. Vorsichtiger in prognostischer und therapeutischer Hinsicht ist es aber, von dieser Möglichkeit abzusehen und in jedem Falle, wo Tuberculose im Spiele ist, diese als Ursache der Anämie vorauszusetzen. Zur Erkennung der Tuberculose in den Frühstadien dienen vor allem die sorgfältige Berücksichtigung der Anamnese, die häufig wiederholte Untersuchung des lymphatischen Apparates und der Lungen. Verhältnismässig wenig Anhalt bieten die Temperaturmessungen; ihre Bedeutung für die Differentialdiagnose zwischen Chlorose und den Frühstadien der Tuberculose wird vielfach überschätzt. Denn einmal bringt Tuberculose in ihrem Beginne häufig gar kein Fieber; lang fortgesetzte und täglich mehrmalige Messungen können daher ergebnislos sein; andererseits kommen gelegentliche Temperatursteigerungen bis 38·5 und darüber auch in Fällen vor, die sich aus dem ganzen Verlaufe als zweifellose Chlorosen entpuppen. Von grosser Bedeutung scheint mir dagegen die Reaction des Körpers auf Tuberculin. Ich wende sie in zweifelhaften Fällen immer an und bin mit der diagnostischen Ausbeute sehr zufrieden. Man verschafft sich zunächst durch mehrtägige öftere Messungen genauen Einblick in den Normalgang der Temperatur und injiciert dann, am besten in später Abendstunde 1 *mgr* Tuberculin; erfolgt am nächsten Morgen oder Nachmittage keine abnorme Steigerung der Körperwärme, so wird die Injection mit 3 *mgr,* eventuell später nochmals mit 5 *mgr* wiederholt. Fieber nach der Injection spricht mit Bestimmtheit für Tuberculose, normaler Gang der Temperatur mit fast gleicher Bestimmtheit dagegen. Es giebt meines Erachtens keine anderen Zustände, für deren Unterscheidung die Tuberculininjection so bedeutungsvoll und ergebnisreich ist, wie gerade Chlorose und Tuberculose (cf. S. 124).

c) Einfache Anämien, die ungesunden Lebensgewohnheiten, schlechter und dumpfer Wohnung, Mangel an Licht, Luft und Bewegung oder unzweckmässiger Beköstigung, mangelhaftem Schlaf, Ueberbürdung des jugendlichen Organismus mit geistiger oder körperlicher Arbeit ent-

springen. Das sind Schädlichkeiten, die bei allen Menschen — jung oder alt, männlich oder weiblich — Anämie hervorrufen; sie tragen offenbar dazu bei, die blutbildenden Organe zu lähmen, eine gesunde Blutbildung zu hindern. Wo und wie der Angriffspunkt zu suchen, entzieht sich noch der Erkenntnis. Häufig, namentlich bei älteren Personen nimmt das Blut dabei eine Beschaffenheit an, die von dem Blutbefunde bei typischer Chlorose abweicht, d. h. die Hämoglobinverminderung ist wenig oder gar nicht stärker ausgeprägt als die Körperchenverminderung, und meist hat auch das Serum an Eiweissgehalt und Dichte verloren. Um auf diese Unterschiede die Differentialdiagnose zu gründen, bedarf es aber der sorgsamsten und nur von Wenigen exact ausführbaren Blutuntersuchung, und selbst wenn dieses Hilfsmittel zu Gebote steht, ist auf das Resultat kein sicherer Verlass; denn nur die Extreme sind charakteristisch. Um Extreme zu erkennen, bedarf man aber nicht so complicierter Hilfsmittel; in klinisch zweifelhaften Fällen wird dagegen auch die Blutanalyse nur ausnahmsweise glatte Entscheidung bringen. Die Verhältnisse werden dadurch noch verwickelter, dass alle jene Schädlichkeiten, die anderen Menschen einfache Anämie bringen, in dem für Chlorose disponierten Alter und Geschlecht eine echte Chlorose im Gefolge haben können, die sich von der Gelegenheitsursache mehr oder weniger unabhängig macht und als selbständiges Leiden fortbesteht. Es erwachsen hieraus für die Beurteilung der anämischen Zustände bei jungen Mädchen und Frauen neue Schwierigkeiten, die in der Frage gipfeln: Wo hört die einfache Anämie auf und wo fängt die Chlorose als selbständiges Leiden an? Praktisch sind die Schwierigkeiten bei weitem nicht so gross wie in der Theorie. Wenn sich durch genaueres Eingehen auf die äusseren Lebensverhältnisse grobe Ungehörigkeiten der oben beschriebenen Art nachweisen lassen, so ist es immer ratsam, sie als nächstliegende Ursache der Anämie anzuschuldigen und die Diagnose der echten und von der Ursache unabhängig gewordenen Bleichsucht einstweilen bei Seite zu lassen. Das ist therapeutisch wichtig; denn man würde einen groben Irrtum begehen und geradezu gegen Windmühlen kämpfen, wenn man glaubte, in solchen Fällen mit einem Eisenrecepte auszukommen, wo ein ordentliches Beefsteak, ungestörte Nachtruhe oder gesundere Wohnungsverhältnisse etc. notthun.

d) Anämie durch Blutungen. Hier sind fast ausschliesslich Magenblutungen bei Ulcus ventriculi in Betracht zu ziehen, selten Darmblutungen. Alle anderen Blutungen lenken ohne weiteres die Aufmerksamkeit auf sich und werden von Arzt und Patient genügend gewürdigt. Mit den in die oberen Abschnitte des Magendarmcanals erfolgenden Blutungen ist das anders. Die Krankheit selbst, das Magen- oder Duodenalgeschwür, verläuft oft symptomlos, oder es sind nicht mehr Beschwerden

da als in der Mehrzahl von Chlorosefällen. Das Blut, welches abgeht, wird aber auf dem langen Wege vom Magen zum Rectum so verändert, dass es vom Laien nur schwer als solches zu erkennen ist. Wenn man die Stuhlgänge nicht ordentlich und häufig nachsieht, kann manches Ulcus übersehen und — zum grossen Nachteil für den Patienten — mit Chlorose verwechselt werden. Hier schützt auch nicht die gelehrteste Blutuntersuchung vor dem Irrtum, weil das Blut bei Chlorose und nach Blutverlusten in den wichtigsten Merkmalen übereinstimmt. Es ist vielleicht nicht überflüssig, wenn ich hier betone, dass ein Arzt, der bei einem jungen Mädchen blutige Stuhlgänge übersieht und die Krankheit als Chlorose behandelt, in die Lage kommen kann, eines Kunstfehlers bezichtigt zu werden.

e) Nierenleiden. Chronische Nephritis führt stets zur Blutarmut, besonders bei jugendlichen Personen; sie verleiht in gewissen Formen und in gewissen Stadien der Krankheit den Patientinnen jenes leicht gedunsene Aussehen und jene alabasterartige Durchscheinbarkeit der Haut, welche man auch bei Chlorose findet. Sie kann ähnliche Beschwerden, wie Kopfschmerz, Herzklopfen, Verdauungsstörungen, Schwächegefühl etc. im Gefolge haben, so dass bei oberflächlicher Untersuchung und bei Vernachlässigung des Urins eine Verwechslung nicht selten vorkommt. Die Unterlassung der Urinuntersuchung ist als grober Kunstfehler und pflichtwidrige Nachlässigkeit zu beurteilen. Abgesehen von dem starken Albumingehalt des Urins, der die hier in Betracht kommenden Nephritiden des jugendlichen Alters auszeichnet, wird auch der Blutbefund gewisse Verschiedenheiten darbieten: Bei Nephritis pflegt das specifische Gewicht und der Trockenrückstand des Serums erniedrigt zu sein; bei Chlorose ist das gar nicht oder nur in geringem Maasse der Fall.

Neuerdings versuchen einige französische Autoren nach dem Vorgang von Dieulafoy[237]) eine besondere Form der Chlorose aufzustellen, die mit chronischer Albuminurie, beziehungsweise Nephritis gesellt ist. Sie geht in der Literatur unter dem Namen „Chloro-Brightisme"; ihr sind die Abhandlungen von Chatin,[214]) Labadie-Lagrave,[238]) Ducos[239]) gewidmet, und auch jene Fälle von plötzlichem tötlichen Lungenödem bei anämischen jungen Mädchen, die Hanot[240]) und Vincenti[241]) beschrieben, gehören offenbar hierher. Die Sonderstellung dieser Fälle hat gar keine Berechtigung und kann nur Verwirrung bringen. Es handelte sich um echte Nephritis, die starke Anämie und ihre Folgeerscheinungen verursachte. Hier wie überall, wenn anämische Zustände bei jungen Mädchen sich entwickeln, herrschen im Krankheitsbilde die wohlbekannten Erscheinungen der Chlorose vor.

f) Beginnende Gehirnkrankheiten. Auch diese führen bei jugendlichen Individuen gewöhnlich rasch zur Blutarmut, und es hat schon

mancher Fall, wo die Klagen über Schwindel, Ohnmachten, Kopfschmerz, Uebelkeit, Mattigkeit im Verein mit blasser Hautfarbe zunächst an Chlorose denken liessen, sich später zu sehr unangenehmer Ueberraschung als Tumor cerebri oder als basale Meningitis entpuppt.

g) Beginnende Schwangerschaft bei unverheirateten Mädchen. Die gewöhnlichen Molimina einer beginnenden Gravidität vereinigen sich mit den gemütlichen Erregungen, die naturgemäss einer solchen Situation entspringen, oft zu einem höchst nachteiligen Einfluss auf die Gesamternährung und namentlich auf den Zustand des Blutes. Man sieht junge Mädchen, bis dahin blühend und gesund, rasch verfallen, und dem allgemeinen Verfall schliesst sich jenes ganze Heer von Beschwerden an, das auch bei echter Chlorose beobachtet wird. Solche Fälle gehen lange Zeit der Familie und der Umgebung gegenüber unter dem Namen Chlorose. Es ist Sache des Arztes, das Vertrauen seiner Patientin hinlänglich zu gewinnen, so dass sie ihm Gelegenheit giebt, den wahren Sachverhalt zu durchschauen.

h) Angeborene Hypoplasie des Gefässystems. Der anfallsweise Verlauf, das rasche Kommen und Gehen der Beschwerden und der Blutarmut, die leichte Heilbarkeit unserer Krankheit fordern dazu auf, die Lehre von der Hypoplasie des Gefässystems als anatomischer Grundlage der gewöhnlichen Chlorose entschieden abzulehnen. Ich glaube hiermit den Standpunkt zu kennzeichnen, den heute die meisten Kliniker einnehmen. Angeborene Hypoplasie des Gefässystems mit consecutiver Herzhypertrophie und späterer Herzschwäche, mit Disposition für Stauungszustände und für Endokarditis, häufig verbunden mit mangelhafter Entwicklung des ganzen Körpers, liefert in ausgesprochenen Fällen ein so charakteristisches Bild, dass man heute — nach den classischen Schilderungen von O. Fräntzel — die Diagnose kaum noch verfehlen wird; man wird sich an der Diagnose auch dann nicht mehr irre machen lassen, wenn sich als Secundärerscheinung eine starke Anämie hinzugesellt. Das Studium von Virchow's berühmter Abhandlung lehrt, dass es solche Fälle waren, die seiner Schilderung zu Grunde lagen, Fälle, die heute kein Kliniker mehr mit der Diagnose Chlorose auf den Obductionstisch liefern würde.

Trotzdem steht die Diagnose „Hypoplasie des Gefässystems“ nicht in einem Gegensatz zur Diagnose „Bleichsucht“. Denn erstere kann in der Aetiologie dessen, was wir von rein klinischem Standpunkt aus als Bleichsucht bezeichnen, eine wichtige Rolle spielen. Die Hypoplasie des Gefässystems begünstigt, wie wir mit Virchow anerkennen, Mangelhaftigkeit der Blutneubildung. Wenn Hypoplasie des Gefässapparates, die Disposition, die das Lebensalter (Pubertät und die anschliessende Lebensperiode) mit sich bringt, und andere schädigende Einflüsse zusammen-

wirken, so lässt die Anämie nicht lange auf sich warten, und hier wie überall, wenn junge Mädchen anämisch werden, kehren die bekannten Züge der Chlorose und ihrer Folgeerscheinungen wieder. Die Hypoplasie des Gefässystems schafft also nach unserer Auffassung einen günstigen Boden für die Entwicklung der Chlorose und kann eine der Ursachen sein, die die Heilung der Chlorose erschweren und — selbst ein unheilbarer Zustand — bis in vorgerückte Jahre hinein immer neuen Recidiven Vorschub leisten. Prognostisch und therapeutisch wäre es nicht unwichtig, so früh als möglich die Mitwirkung dieses Factors bei der Entstehung der Chlorose für jeden einzelnen Fall zu erkennen oder auszuschliessen. Doch versagt hier oftmals die diagnostische Kunst; denn leichtere Grade von Hypoplasie des Gefässystems sind schwer zu erkennen. Die lange Dauer der Krankheit, ihr Widerstand gegen vernünftige Behandlung, das stärkere Hervortreten der Herzbeschwerden gewähren häufig einige Anhaltspunkte; zuverlässig sind sie aber nicht, denn lange Dauer der Chlorose kann auch bei normalem Zustande der Gefässe vorkommen, und andererseits sind Herz- und Athembeschwerden auch solchen Fällen von Chlorose eigen, die in kurzer Zeit vollkommen abheilen, durchaus kräftige und herzgesunde Individuen zurücklassend.

VIII. Die Behandlung.

A) Prophylaxis.

Lässt sich die Chlorose verhüten? Die Frage ist für eine gewisse, und zwar nicht geringe Zahl der Fälle wohl zu bejahen, für andere mit Bestimmtheit zu verneinen. Selbst wenn letzteres zutrifft, kann aber doch manches geschehen, was den Verlauf einer späteren Chlorose zu mildern im Stande ist.

Wir gehen von der mehrfach begründeten Annahme aus, dass zahlreiche Fälle von Chlorose schon in frühen Jahren vorbereitet seien, teils durch erworbene, teils durch angeborene Functionsschwäche der blutbildenden Organe. Hieraus würde sich zunächst nur die Veranlagung zu anämischen Zuständen im allgemeinen ergeben; um die eigenartige Krankheit „Chlorose“ entstehen zu lassen, ist nach unserer Auffassung gleichzeitig eine Anomalie innerhalb der Keimdrüsen notwendig, die zum Ausfall oder zur Abschwächung einer bestimmten Function („interne Secretion“) führt. Auch diese innerhalb der Sexualapparate sich abspielende Anomalie muss auf mangelhafte Veranlagung zurückgeführt werden.

Insofern die Functionsschwäche der beiden Systeme auf schwerer angeborener Veranlagung beruht und eine echte Entwicklungsanomalie (anatomische Hypoplasie) darstellt, ist die Therapie ziemlich ohnmächtig; denn selbst die beste Hygiene des Körpers und des Geistes und die vorzüglichste Ernährung sind machtlos gegenüber den anatomischen Entwicklungsanomalien, die in der Keimanlage begründet sind. Daher wird es immer Fälle von Chlorose geben, die allen vorbeugenden Maassregeln trotzend, zum Ausbruch kommen; in anderen Fällen aber, wo die in der Keimanlage begründete Functionsschwäche nur geringfügig ist, oder wo sie erst im späteren Leben entsteht, ist die begründete Hoffnung vorhanden, dass die Anomalie durch zweckmässige Lebensordnung beseitigt werde und die Chlorose ausbleibe.

Die prophylaktische Behandlung fällt im wesentlichen mit allen jenen Maassregeln zusammen, die notwendig sind, um den Organismus

in der Kindheit und in der Zeit der ersten Reife zu kräftigen. Im besonderen kommen die Hilfsmittel in Betracht, von denen eine günstige Beeinflussung der Blutbildung bekannt oder wahrscheinlich ist. Gelingt es, den Körper schon in der Kindheit zu kräftigen und ihn kräftig zu erhalten, so ist die Gefahr, dass er später in der kritischen Zeit der Chlorose anheimfalle, erheblich verringert, und wenn es doch geschieht, so ist die Erkrankung voraussichtlich eine leichtere, denn — Ausnahmen zugelassen — die Erfahrung geht dahin, dass kräftige Personen viel schneller über die Chlorose hinwegkommen als schwächliche Individuen.

Es ist hier nicht der Platz, allgemein zu erörtern, wie man die Kinder zu erziehen und zu ernähren habe, um widerstandsfähige Organismen heranzubilden; nur soweit es Beziehung zur Chlorose hat, darf hiervon die Rede sein.

1. Ernährung.

Die Ernährung gehe darauf aus, einen „guten Ernährungszustand" zu erreichen und zu behaupten. Was hierunter zu verstehen, weiss jeder. Bei heranwachsenden Mädchen bedeutet es kräftige Musculatur und reich entwickeltes Fettpolster. Bei jungen Mädchen jenseits des 10. Lebensjahres soll das Fettpolster erheblich stärker sein als bei Knaben; was hier genügt, ist bei Mädchen häufig schon dürftig zu nennen. Andererseits darf man auch keine Fettlinge heranmästen.

Auf die Musculatur hat die Ernährung verhältnismässig wenig Einfluss; wenn die Nahrung nicht geradezu kärglich ist, werden sich die Muskeln nach Maassgabe ihrer Inanspruchnahme und Uebung und zweifellos auch nach Maassgabe einer ursprünglichen Beanlagung entwickeln; auch die reichlichste Ernährung bleibt auf die Dauer unwirksam, wenn nicht andere, das Muskelwachstum begünstigende Factoren hinzutreten. Von entscheidender Bedeutung ist dagegen die Ernährung für die Beschickung des Fettpolsters. Es ist sehr verkehrt, auf den ordnungsmässigen Ausbau desselben weniger Gewicht zu legen; denn obgleich das Fett kein selbständiges Leben hat und nur unselbständige Füllungsmasse und Reservematerial darstellt, bewahrheitet es sich doch immer aufs neue, dass Individuen mit normal entwickeltem Fettgewebe widerstandsfähiger sind als magere Personen; vor allem im jugendlichen Alter tritt das hervor. Hier fällt erfahrungsgemäss normaler Fettbestand fast durchweg zusammen mit kräftiger Gesamtconstitution — ich sehe natürlich ab von krankhafter Adipositas und ferner von einem hohen Fettbestande, der etwa durch vorübergehende starke Mästung erzielt wurde, aber gerade in der Jugend nur von sehr kurzer Dauer zu sein pflegt. Auf vorübergehende Mästungserfolge kommt es gar nicht an; sie schaden oft mehr, als sie

nützen. Vielmehr soll darauf Bedacht genommen werden, die Fettanbildung von langer Hand her vorzubereiten und in normalem Umfange zu erhalten.

Fettzufuhr. Wo man nach Lage der Dinge hierauf hin zu wirken hat, d. h. wo bei der gewohnten Kost der Fettansatz zu wünschen übrig lässt, rate ich, bei Kindern und bei jungen Mädchen in erster Stelle sich des Fettes selbst zur allmählichen Aufmästung zu bedienen. Mit Kohlenhydraten kommt man nicht zum Ziel, denn fast immer handelt es sich um Individuen mit kleinem Appetit; man müsste von den Kohlenhydraten, die in der Kost gewöhnlich schon stark vertreten sind, allzu grosse Mengen häufen und würde bald an ein Ziel gelangen, wo ernste Kämpfe mit der Appetitlosigkeit beginnen. In diesem Kampfe erlahmt der Arzt gewöhnlich früher als die Patientin. Im Gegensatze zu den Kohlenhydraten ist das Fett in der Nahrung unserer Jugend meist allzuwenig vertreten; man kann es leicht häufen, ohne die Masse der Nahrung wesentlich zu vermehren. Die Form des Fettes ist nicht gleichgiltig. Für jugendliche Individuen kommen fette Fleischspeisen und Speck nur wenig in Betracht; sie erregen nach kurzer Zeit Widerwillen. Um so wichtiger ist es, das Fett, insbesondere Butter, reichlich den Gemüsen und den Mehlspeisen beizumengen, ferner auf den Genuss ansehnlicher Mengen von Butter zum Brote und zu den Kartoffeln zu dringen. Sehr empfehlenswert ist ferner Rahm als Zusatz zur Milch und die sogenannten medicinischen Fette. Von dem früher gebrauchten Leberthran bin ich mit der Zeit ganz zurückgekommen und verwende jetzt ausschliesslich das Sesamöl.[242]) Andere Methoden der Fettbildung, wie Alkoholzufuhr und körperliche Ruhe, stehen für das jugendliche Alter ausser Frage.

Eiweisszufuhr. Von dem besonderen Zwecke der Fettbildung abgesehen, muss bei Kindern und bei jugendlichen Individuen, die man kräftig und widerstandsfähig machen will, reichliche Eiweisszufuhr stattfinden. Im Verhältnis zum Körpergewicht soll mehr Eiweiss gegeben werden als beim Erwachsenen. Wo nicht allzu grosse Armut entgegen steht, geschieht das auch meist und nur selten hat nach dieser Richtung das ärztliche Gebot einzugreifen.

Gemüse und Früchte. Umsomehr habe ich die Notwendigkeit einer reichlichen Zufuhr von Vegetabilien zu betonen, sowohl von Gemüsen als auch von Früchten; beide treten, wenigstens bei uns in Deutschland und naturgemäss besonders im Winter vielzusehr in der Kost der Kinder zurück. Sie sind zur normalen Entwicklung des Körpers und aller seiner Functionen von grosser Bedeutung. Ich meine, man darf, soweit das jugendliche Alter in Betracht kommt, eher dem crassesten Vegetarismus zustimmen als der noch immer weit verbreiteten Unsitte, die Kinder nach Art fleischfressender Tiere zu ernähren. Gerade an

dieser Stelle die Wichtigkeit der grünen Vegetabilien scharf hervorzuheben, liegt um so näher, als der Mensch darauf angewiesen ist, den grössten Teil des zur Blutbildung notwendigen Eisens aus dem Pflanzenreiche zu entnehmen (cf. S. 116). Das Eisen kommt dort in Form hochconstituierter Eisennucleoalbumine vor (Bunge).[1]) Wenn es auch nicht ausgeschlossen ist, dass andere Eisenverbindungen (Eisensalze, kleinmoleculare organische Eisenpräparate) gleichfalls zur Blutbildung herangezogen werden können, so bedarf ihrer der gesunde Mensch doch niemals, sondern er bezieht den gesamten Eisenvorrat aus jenen Nucleoalbuminen. Wenn wir nun dem heranwachsenden Organismus die wichtigsten Eisenträger — das sind die Gemüse und Früchte — lange Zeit hindurch in allzu geringen Mengen einverleiben, so könnte wohl eine gewisse Trägheit der Blutbildung und ein gänzlicher Mangel an Reserveeisen, wie es sich bei gesunden und gut ernährten Individuen in Leber, Milz, Knochenmark etc. findet, daraus entspringen. Solche Personen würden also durch unzweckmässige Auswahl der Nahrung die Anlage zur Chlorose erworben haben.

2. Bewegung, Luftcuren, Bäder.

Bei jungen Mädchen, deren zarte Gesamtconstitution oder Familiengeschichte spätere Chlorose befürchten lässt, soll man sich noch mehr als bei anderen Kindern der Hilfsmittel bedienen, die die Uebung der Muskeln und der Aufenthalt in frischer Luft zur Kräftigung des Körpers an die Hand geben. Die Erfahrung spricht dafür, dass diese Factoren auch für die Blutbildung kräftige Anregung schaffen. Man benütze sie, ehe die Chlorose zum Ausbruch gekommen ist; ferner bei Mädchen, die schon chlorotisch waren, und deren Wiedererkrankung man verhüten will. Die Absicht geht dahin, durch Steigerung der physiologischen Antriebe die Blutbildung zu erhöhten Leistungen anzuspornen und damit — also durch Uebung — die angeborene oder erworbene Schwäche der Blutbildungsapparate zu überwinden. Die Art und Weise und ebenso der Umfang der körperlichen Bewegung, die man heranwachsenden Mädchen vorzuschreiben hat, richtet sich zu sehr nach den individuellen Verhältnissen, als dass ich hierauf näher eingehen könnte. Kinder, die in grossen Städten aufwachsen, müssen die Schulferien ausserhalb der Stadt zubringen. Die Auswahl des Ortes ist von den besonderen Umständen abhängig; es braucht durchaus nicht ein berühmter Bade- oder Curort zu sein. Für gewöhnlich reicht — günstige Wohnungsverhältnisse vorausgesetzt — ein beliebiger ländlicher Platz mit waldiger Umgebung vollkommen aus. Bevorzugung verdienen Orte mit benachbarten Seen und Badegelegenheit, ferner Orte in gebirgiger Landschaft. Auch gegen das Hochgebirge ist nichts einzuwenden. Das alte Vorurteil, als ob Kinder bedeutende

Höhen (wie z. B. das Engadin) schlecht vertrügen, darf wohl für überwunden gelten. Das Höhenklima regt vielmehr die Blutbildung kräftig an und kann zur Uebung und Stärkung der blutbildenden Organe herangezogen werden. Das Gleiche gilt erfahrungsgemäss vom Aufenthalt am Meeresstrande und von dem Gebrauche der Soolbäder. Wir müssen uns bei der Beurteilung dieser Dinge nicht auf den Laboratoriumsstandpunkt stellen und sagen: das Experiment hat den Einfluss jener Factoren auf die Blutbildung nicht erwiesen, ergo existiert er nicht. Die praktische Erfahrung giebt allein hier den Ausschlag; sie spricht deutlich genug. Ich möchte nicht unerwähnt lassen, dass ich im Jahre 1888 bei einer grösseren Anzahl Kindern, die zur Sommerfrische und zur Badecur nach Nauheim geschickt wurden, vor und nach dem dortigen Aufenthalt Hämoglobinbestimmungen ausführte; sie ergaben durchweg eine Steigerung desselben, zum Teil in sehr bedeutendem Maasse. Leider habe ich die Protokolle über die Werte nicht mehr auffinden können. In praxi wird man gut thun, solche Kinder, die der Kräftigung und der Anregung zur Blutbildung besonders bedürftig erscheinen, jährlich entweder auf einen Höhenort oder an die See oder in ein Soolbad zu schicken; von Höhenorten verdienen diejenigen den Vorzug, welche gleichzeitig Gelegenheit zu Bädern gewähren. Denn auf Bäder ist zur Erreichung des Zieles nicht weniger Gewicht zu legen als auf Muskelübung; sie sollen selbstredend nicht nur während der kurzen Sommercur, sondern auch im täglichen Leben zur Anwendung kommen. Es stehen hier sowohl einfache Vollbäder, die aber die Temperatur von 26° R. nicht überschreiten sollten, mit nachfolgender kühlen Douche oder Uebergiessung, als auch Flussbäder, Schwimmbäder oder feuchte Abreibungen etc. zur Auswahl. Gewarnt sei aber davor, schwächliche Individuen zu heroischen Kaltwassercuren zu verurteilen. Das Ergebnis würde den Wünschen entgegengesetzt ausfallen.

3. Geistige Arbeit und Beeinflussung der Psyche.

Es liegt im Zuge der Zeit, junge Mädchen mehr als früher zu starken geistigen Anstrengungen und zur Erwerbung eines reicheren Wissens anzuhalten, damit sie später zum Kampfe ums Dasein und zur Erringung einer selbständigen Position besser gerüstet seien. Man mag als Mensch über die moderne Frauenbewegung denken, wie man will, als Arzt hat man die Verpflichtung, den weitgesteckten Zielen derselben mit Sorge gegenüberzustehen. Niemand wird leugnen, dass viele Mädchen körperlich und geistig vollkommen den Strapazen gewachsen sind, die die höhere Schulbildung und die gelehrten Berufe seit Alters an die heranwachsende männliche Jugend zu stellen gewohnt sind. Bei der ungeheuren Mehrzahl der jungen Mädchen ist es nicht so. Man bedenke,

dass die höchsten Anforderungen des Gymnasiums bei Mädchen in die Jahre fallen würden, welche für die Ausreifung des weiblichen Körpers von viel ernsterer Bedeutung sind als jemals für das Wachstum des männlichen Organismus. Im Hinblick auf die Häufigkeit der Chlorose bei Mädchen, die angestrengt körperlich oder geistig arbeiten, und im Hinblick auf die Bedeutung, die die ungestörte Reifung des weiblichen Organismus für die kommenden Generationen hat, muss der Arzt für die grosse Mehrzahl der Mädchen mindestens verlangen, dass die scharfe Dressur des Geistes, die bei Knaben etwa im 15. Lebensjahr in das Höhestadium eintritt, bei Mädchen erst erheblich später beginne. Wenn viele Mädchen bei der Ausbildung und Ausübung geistiger Berufe Schiffbruch leiden, so tragen mit nichten immer die „Ueberfüllung, die Concurrenz, die Erschwerung durch veraltete Sitten etc.“ die Schuld, in ungezählten Fällen sind es vielmehr die Schranken, die der Körper selbst, das „Weibtum“ der Vorwärtsstürmenden auferlegt. Wo der Arzt im besonderen Falle die Gefahren voraussieht, und wo seinem Worte Einfluss zugestanden wird, sollen Erwägungen der genannten Art ihn leiten; es wird ihm dann manches Mal gelingen, spätere Erkrankung an Chlorose zu hindern.

Wie vor dem Uebermaasse geistiger Anstrengung, ist das heranwachsende Mädchen auch vor Ueberwuchern des Gefühlslebens und der Phantasie zu bewahren. Hierin wird viel gesündigt. Als Aerzte haben wir die Pflicht, zu fordern, dass im Widerspruch zu den Wünschen der Jugend und mancher unverständigen Mütter die jungen Mädchen möglichst lange als Kinder und nicht als „junge Damen“ gelten und gehalten werden. In Deutschland dürfte man sich an den guten alten, jetzt freilich nicht mehr streng durchgeführten englischen Sitten ein Beispiel nehmen, die die heranwachsenden Töchter bis zum vollendeten 18. Lebensjahre nicht nur aus der Gesellschaft grösseren Stils, von aufregenden Vergnügungen, von Tanzereien und vom Theater fernhalten, sondern sie bis zu dieser Zeit in die Schulstube verweisen. Warum vorzeitige Erregung der Phantasie, unnatürlich gesteigertes Gefühlsleben und nicht zum mindesten auch vorzeitige Liebeleien der gesunden Entwicklung des Körpers hinderlich sind und insbesondere die Anlage zur Chlorose begünstigen, ist nicht durchsichtig. Den Thatsachen wird man sich darum aber doch nicht verschliessen.

4. Corset; Stuhlgang.

Obwohl wir der Ansicht nicht zustimmen, dass die Chlorose — wie die einen wollen — aus dem Tragen von Schnürmiedern oder — wie die anderen sagen — aus den Folgen der Stuhlträgheit herzuleiten sei, sind beides doch zweifellos Dinge, die ernste Berücksichtigung heischen,

da sie teils direct, teils indirect die Gesamternährung schädigen und damit der Chlorose Vorschub leisten.

Weil das Corset Schaden bringen kann, einfach zu fordern, man solle es vollkommen beseitigen, ist geradezu thöricht; denn unvernünftig ist es, etwas zu verlangen, von dem man ganz sicher weiss, dass man es nicht durchsetzt. Die Bestrebungen haben sich auf das Erreichbare zu beschränken, und das ist zweierlei:

1. Zum Corset sollen die jungen Mädchen erst so spät als möglich greifen, d. h. erst zu einer Zeit, wo das Knochengerüst vollkommen ausgewachsen ist. Dann fällt ein grosser Teil der Schädlichkeiten, die ein Corset bringen kann, von selbst weg, insbesondere die Misstaltung der unteren Thoraxapertur (cf. S. 73).

2. Das Corset soll vernünftig gebaut sein, d. h. sich einerseits dem natürlichen Umfang der Taille anpassen; andererseits müssen die vorderen und hinteren Teile des Mieders durch nachgiebig elastische Seitenstücke mit einander verbunden werden.

Die Neigung zur Obstipation, die älteren Kindern und jungen Mädchen oftmals eigen ist — auch ohne dass Chlorose sich entwickelt — wird durch Ausschluss ungeeigneter Corsets abgeschwächt. Sie wird ferner verringert, wenn von Kindheit an und durch die ganze Periode der Adolescenz genügende Zufuhr von Vegetabilien stattfindet, eine Forderung, die wir schon aus anderen Gründen stellten. Wo trotzdem Stuhlträgheit, ein häufig angeerbtes Leiden, nicht ausbleibt, muss teils eine systematische diätetische Behandlung des Uebels Platz greifen, teils ist ein vorsichtiger Gebrauch von treibenden Medicamenten nicht zu umgehen. Wir werden hierauf bei Besprechung der Behandlung der ausgebildeten Chlorose zurückkommen.

5. Prophylaktische Eisenbehandlung.

Neuerdings scheint sich die Sitte einbürgern zu wollen, jungen Mädchen, auch wenn sie ganz gesund sind, um die Zeit der Pubertät Eisenpräparate zu geben; namentlich bei Mädchen, deren ältere Schwestern chlorotisch waren, geschieht das nicht selten. Zeitungsannoncen, die dieses oder jenes Mittel lancieren sollen, fordern zu solchem Verfahren ausdrücklich auf. Viele fallen darauf herein — anders kann ich es nicht nennen. Die prophylaktische Eisentherapie hat gar keinen Zweck, sie schadet mehr, als sie nützt. Die Chlorose wird durch sie nicht verhindert; ich habe dies erst jüngst an mehreren Beispielen gesehen. Das Unheilvolle besteht darin, dass in kurzer Zeit eine Gewöhnung an Eisen eintritt. Die an Eisen Gewöhnten sind des besten Heilmittels in Augenblicken der Not, d. h. wenn die Chlorose zum Ausbruch kommt,

beraubt. Das Eisen hilft ihnen dann nicht, ähnlich wie ein Herzkranker, der an Digitalis gewöhnt ist, von ihr keine Besserung mehr zu erwarten hat.

B) Behandlung der Krankheit.

Für die Behandlung der Chlorose kommen in Betracht:

1. Methoden zur Anregung der Blutbildung; es werden die Maassnahmen zu besprechen sein, die ausschliesslich oder doch vorwiegend dem genannten Zwecke dienen.

2. Hygienisch-diätetische Hilfsmittel zur Hebung des allgemeinen Ernährungs- und Kräftezustandes. Sie unterstützen die oben genannten Methoden.

3. Besondere Verfahren, die sich aus der Gegenwart von Complicationen herleiten (Symptomatische Behandlung).

1. Methoden zur Anregung der Blutbildung.

a) Die Eisentherapie.

Vor kurzem hat Bunge[1]) die Behauptung aufgestellt, die ganze Lehre von der Heilkraft des Eisens bei Chlorose stände auf sehr schwachen Füssen, eine solche Heilkraft existiere wahrscheinlich überhaupt nicht, und die sämtlichen Erfolge der Eisentherapie beruhten auf „Suggestion"; die Aerzte selbst sollen die Heilwirkung der Suggestion mit der Heilwirkung des Eisens verwechselt haben. Gegen diese Auffassung erhob sich schon auf dem Congresse für innere Medicin, wo Bunge vortrug, lauter Widerspruch. Auch hier habe ich im Namen von Generationen von Aerzten gegen die absprechende Kritik Bunge's Verwahrung einzulegen. Es sind nicht die physiologischen Forschungen und nicht die verhältnismässig spärlichen Berichte über Vermehrung des Hämoglobins und der Blutkörperchen bei Eisentherapie[243]) (u. a. Gräber, Hayem, Jaquet, Laache, v. Limbeck, Oppenheimer, Reinert, Scherpf, R. Stockman), die in erster Stelle ausschlaggebend sind; um die Thatsache des Erfolges zu constatieren, bedarf es gar keiner quantitativen Blutuntersuchungen; jeder Arzt und jeder Laie, der Augen hat zum Sehen und seine Augen nicht willkürlich abseits wendet, kennt aus eigener, immer neuer Erfahrung die Heilkraft des Eisens und rechnet mit ihr als einer gesicherten Errungenschaft der ärztlichen Kunst. Der Arzt weiss freilich, dass das Eisen kein Universalmittel gegen Chlorose ist; er weiss, dass es manchmal vollkommen versagt, und dass in anderen Fällen nur dann die erhoffte Wirkung eintritt, wenn die Eisentherapie von anderen Maassregeln begleitet ist, die der Heilung ungünstige Bedingungen aus dem Wege schaffen. Wir verdanken in Deutschland die

allgemeine Einführung der Eisentherapie bei Chlorose den gewichtigen Empfehlungen F. v. Niemeyer's, der immer aufs neue hervorhob, dass man in den meisten Fällen von Chlorose mit der Eisentherapie sans phrase, d. h. ohne die Beigabe anderer diätetischer und hygienischer Verordnungen auskomme. Heute erkennen, mit Ausnahme vereinzelter Sonderlinge, alle Kliniker und praktischen Aerzte die Bedeutung des Eisens für die Behandlung Chlorotischer an. Meinungsverschiedenheiten bestehen nur darüber, ob dem Eisen eine gleichsam specifische Heilwirkung zukomme, d. h. ob es durch andere Medicamente oder therapeutische Methoden ersetzt werden könne, und ferner darüber, ob man sich im Sinne v. Niemeyer's auf die Eisentherapie beschränken solle oder besser andere Maassnahmen mit heranziehe.

Die Heilkraft des Eisens anerkennend und voraussetzend, aber die Eisentherapie durchaus nicht als eine specifische, jederzeit unentbehrliche und unfehlbare betrachtend, haben wir uns etwas näher mit der Art der Wirkung, mit den Indicationen und mit den Methoden der Eisentherapie zu beschäftigen.

α) Wie wirkt das Eisen bei Chlorose?

Die ursprüngliche, auf Entdeckung des Eisenatoms im Hämoglobinmolecül fussende Erklärung war schnell mit der Antwort bereit: den Chlorotischen fehlt es an Eisen im Körper, sie können daher kein Hämoglobin bilden; wird der Eisenvorrat durch medicamentöse Zufuhr ergänzt, so wird das Metall begierig von dem eisenhungrigen Körper zur Hämoglobinbildung verwendet. Hiermit steht in anscheinend unlösbarem Widerspruch, dass viele, ja sogar die meisten Mädchen chlorotisch werden, obwohl sie reichlich essen und mit ihrer Nahrung reichlich Eisen (sogenannte Eisennucleoalbumine) aufnehmen. Bei einer kleinen Zahl mag dieses nicht der Fall sein; ich habe selbst darauf hingewiesen (cf. S. 146), doch sind es nur Ausnahmen. Sogar während der Chlorose reicht die Nahrungsaufnahme meistens vollkommen hin, das Körpergewicht zu behaupten oder zu vermehren; an Eisenzufuhr kann es dabei nicht mangeln. Dennoch werden und bleiben die Mädchen chlorotisch. Diese Thatsachen sind längst anerkannt, denn man zweifelt gar nicht mehr, dass die chlorotisch werdenden Mädchen und die Chlorotischen selbst in der Regel eben so viel Eisen mit der Nahrung erhalten, wie ein Gesunder zur Erhaltung des Eisengleichgewichtes braucht. Man hat daher einige Hilfshypothesen gesucht, um die alte Theorie zu stützen. Die eine (Kletzinsky)[244]) schreibt dem medicamentösen Eisen einen erregenden Einfluss auf die Magendarmwände zu, wodurch letztere in den Stand gesetzt würden, besser zu verdauen und zu resorbieren; die Hypothese ist hinfällig, denn die Chlorotischen bringen auch ohne jenes „Reizmittel" die

Nahrung in normaler Weise zur Resorption (cf. S. 86). Die andere Hilfshypothese (Bunge)[161]) fusste auf der Annahme gesteigerter Eiweissfäulnis und ist inzwischen als unhaltbar von dem Autor selbst wieder verlassen (cf. S. 83). Heute schwebt die Lehre von der verringerten Eisen-Zufuhr und Resorption und ferner die Lehre vom Ersatz des Deficits durch medicamentöses Eisen vollkommen in der Luft. Nur scheinbar kommt ihr die wichtige und interessante Entdeckung Kunkel's[207]) zu Gute, dass metallisches Eisen unter Umständen zur Blutregeneration mit herangezogen werden könne; Kunkel's Versuche zeigen nur, dass da, wo in Folge eisenarmer Nahrung und in Folge starker Blutentziehungen wirklich Eisenmangel und Eisenhunger bestehen, metallisches Eisen Aushilfe leistet. Zur Chlorose, wo Eisenarmut der Nahrung gar nicht in Betracht kommt, haben aber diese Versuche nicht die geringste Beziehung. Man dürfte mit demselben Rechte die vielen secundären Anämien und sogar die perniciöse Anämie auf Eisenmangel zurückführen. Ich könnte zum Beweise, wie wenig der Eisenmangel bei Chlorose im Spiele ist, noch daran erinnern, wie viele Chlorosen ohne medicamentöse Steigerung der Eisenzufuhr glatt abheilen, und dass es ausser der Eisentherapie noch andere Methoden giebt, die die Heilung wesentlich beschleunigen.

Wir kommen also zu dem Schlusse: die Chlorotische erhält zwar genug eisenhaltige Nucleoalbumine in der Nahrung und bringt sie auch zur Resorption, benutzt sie aber nicht wie ein Gesunder zur Ergänzung des verbrauchten Hämoglobins. Warum verwendet sie dieselben nicht? Wir werden uns ins Gedächtnis zurückrufen, dass bei Chlorose die Blutbildung darniederliegt, und müssen nunmehr zu der Ansicht kommen, nur eine mangelhafte Function, eine Herabsetzung der Wachstumsenergie in den hämatopoetischen Organen wirke dahin, die mit dem Blute reichlich zuströmenden eisenhaltigen Nucleoalbumine unbenutzt vorbeiziehen zu lassen, ähnlich wie der rachitisch erkrankende Knorpel die niemals fehlenden Kalksalze und der atrophirende Muskel die Eiweisskörper nicht zu assimilieren vermag. Sobald wir die Chlorose auf eine functionelle Schwäche der blutbildenden Organe zurückführen, ist kein Platz mehr für die Theorie, dass Eisenmangel die Hämoglobinarmut des chlorotischen Blutes bedinge und Eisenzufuhr erst die Neuschaffung von Hämoglobin ermögliche. Der Widerspruch zwischen beiden Theorien ist seltsamerweise vielen Autoren unklar geblieben, und andere, welche den Widerspruch klar erkannten (z. B. Immermann), haben dennoch keine befriedigende Erklärung für die Wirksamkeit des Eisens gefunden.

Ich glaube den Thatsachen und den theoretischen Anforderungen gerecht geworden zu sein, als ich folgende Hypothesen aufstellte:[245])

1. Das bei Chlorose krankhaft darniederliegende Keimungsvermögen der blutbildenden Organe bedarf eines Anstosses, eines Reizes. Derartige

Reize, die das Gewünschte leisten, gibt es mannigfach; bleiben wir zunächst beim Eisen.

2. Die im Blute circulierenden Eisensalze (medicamentöses Eisen) üben einen kräftigen Reiz auf die hämatopoetischen Zellen des Knochenmarkes aus, und das Ergebnis dieses Reizes ist Verbesserung der Blutbeschaffenheit.

3. Dagegen üben die in das Blut gelangenden, eisenhaltigen Nucleoalbumine und Proteide einen viel schwächeren Reiz aus, so gering, dass die in der Nahrung enthaltenen, relativ spärlichen Eisenproteide nicht genügen, um die Trägheit der blutbildenden Organe zu durchbrechen.

4. Ausser der Eisentherapie gibt es noch zahlreiche andere Verfahren, die gleichfalls auf die hämatopoetischen Organe erregend wirken und sich demgemäss bei der Chlorose heilsam erweisen.

Zur Ergänzung dieser Thesen sei bemerkt, dass offenbar die eisenhaltigen Proteide doch nicht ganz ohne Reizwirkung auf die blutbildenden Organe sind. Bei Darreichung grosser Mengen werden sogar gute Heilerfolge mit ihnen erzielt. Man hört gelegentlich gute Resultate vom Bluttrinken, das seinerzeit bei den jungen Pariserinnen sehr in Mode war, ferner vom Gebrauch des Hämoglobins, Hämogallols, Hämols, Hämatogens etc.; alles Substanzen, worin das Eisen nach Art der Eisenproteide gebunden ist, während das Carniferrin mehr eine Mittelstufe einnimmt und das jüngst viel genannte Ferratin in Wirklichkeit den Eisensalzen sehr nahe steht, weil schon im Magen die Salzsäure ein Eisensalz aus ihm abspaltet. Die meisten jener Mittel bedürfen, wenn ich so sagen darf, erst einer künstlichen Reclame, um breitere Anwendung zu finden. Wenn man aber ihren Lobrednern glauben soll, so müsste es scheinen, als ob man vor ihrer Entdeckung noch gar keine Chlorose durch Eisen habe heilen können. Wie ein Märchen aus alten Zeiten klingt angesichts der enthusiastischen Empfehlung der Eisenproteide und der wegwerfenden Kritik der Eisensalze Niemeyer's Lobrede auf die Blaud'schen Pillen.

Die Heilwirkung des Eisens nur durch Erregung der hämatopoetischen Organe erklärend, finden wir ohne weiteres die Brücke zu der Erfahrung, dass auch ohne Eisen die Chlorose geheilt werden kann. Für alle anderen Heilmethoden, die bei der Chlorose in Betracht kommen, musste man ohne weiteres auf die Anregung zur Blutbildung recurrieren, weil sie mit dem chemischen Aufbau des Hämoglobinmoleküls gar nichts zu thun haben. Nur für das Eisen wollte man die gleiche Erklärung nicht zulassen, weil immer die chemischen Beziehungen des Eisens zum Hämoglobin vor Augen standen und den — wie ich meine — wahren Sachverhalt verdunkelten. Das Eisen ist nach unseren Anschauungen nur eines von vielen arzneilichen und hygienischen Mitteln, die auf die Erregung der hämatopoetischen Organe hinzielen,

ohne dass auf seine chemischen Beziehungen zum Hämoglobinmolekül das geringste Gewicht zu legen wäre. Wir werden daher in gleicher Linie mit dem Eisen die Anwendung gewisser anderer Verfahren zu besprechen haben, die in der Wirkung auf die blutbildenden Organe ihm nahe stehen.

β) Die Eisenpräparate.

Man verfügte früher nur über metallisches Eisen, Eisenoxyd- und Eisenoxydulsalze. Von diesen wurden die letzteren bevorzugt, weil sie für die Magenschleimhaut schonender erschienen. Im Magen gehen die genannten Eisenverbindungen sämtlich durch den Einfluss der Säure in Oxydsalz über; ein Teil wird wahrscheinlich sofort zur Bildung von Eisenalbuminaten verwendet. Nicht viel anders verhalten sich die Eisenalbuminat- und Eisenpeptonatverbindungen. Sie werden durch die Salzsäure sofort oder allmählich angegriffen; Eisenchlorid entsteht, daneben neue Eisenalbuminate; ein Teil der ursprünglichen Verbindung dürfte auch erhalten bleiben. Aehnlich wie mit den vielen anorganischen und organischen Eisensalzen und mit den Eisenalbuminaten ist es mit dem Ferratin, das der Einwirkung von Salzsäure wohl etwas länger, aber nicht auf die Dauer widersteht.

Ueber die Form, in der das Eisen die Darmwand passiert, ist noch nichts sicheres bekannt. Man weiss nur, dass das Eisen in der Schleimhaut in einer Verbindung vorhanden ist, die sofort durch Schwefelammonium zerlegt wird (cf. S. 117): ob es an Säuren, Kohlenhydrate oder, wie Cloetta[209]) vermutet, an Eiweisskörper gebunden sei, muss noch weiter untersucht werden. Bei der Ablagerung in den Geweben, die der Resorption folgt, bildet sich dann — wenigstens zum Teil — Ferratin (Cloetta).[209])

Der Eisentherapie dienen folgende Gruppen von Eisenpräparaten:

1. Das metallische Eisen, ferrum hydrogenio reductum;

2. anorganische und organische Eisenoxydulsalze, respective ihre Lösungen und Präparationen in Tincturen;

3. anorganische und organische Eisenoxydsalze, respective ihre Lösungen und Präparationen in Tincturen etc.;

4. einfache Eisenalbuminat- und Eisenpeptonatverbindungen. Aus den meisten derselben wird das Eisen durch Säure leicht abgespalten und schon im Magen werden echte Eisensalze gebildet;

5. organische Eisenverbindungen, worin das Eisen fester gebunden ist, so dass die Salzsäure des Magens entweder gar nicht oder erst nach längerer Einwirkung das Eisenatom an sich reissen kann. Hierhin gehören die Eisennucleoalbumine der gewöhnlichen Nahrung. Von Präparaten sind wegen ihres hohen Eisengehaltes in erster Stelle zu

nennen: Carniferrin (phosphor-fleischsaures Eisenoxyd) mit 30% metallischem Eisen und das Ferratin mit 6—7% metallischem Eisen. In weitem Abstand folgen andere; ich verzeichne, wie viel Substanz notwendig ist, um 0·1 *gr* metallisches Eisen zuzuführen (z. T. nach Quincke):[246])

Carniferrin	0·33 *gr*
Ferratin (im Mittel)	1·54 „
Spinoferrinlösung (Strohschein) . .	15·4 „
Spinoferrin. sacharat.	20·0 „
Hämoferrum (Stearns).	20·0 „
Hämoglobin.	23·3 „
Eisen-Vitellinat (Groppler)	25·0 „
Hämogallol (Kobert)	35·9 „
Hämol (Kobert)	38·1 „
Hämoglobinextract (Pfeuffer) . . .	71·0 „
Hämatogen (Hommel)	142·0 „
Blut	166·0 „
Sanguinal (Krewel).	250·0 „
Hämalbumin (Dahmen)	277·0 „
Chlorophyll (H. Weiss)	? „

Den hochconstituierten Eisenverbindungen wird besonders gute Resorption nachgerühmt; für Ferratin, Carniferrin, Hämogallol scheint dies in der That zuzutreffen. Für die übrigen ist der Beweis noch nicht erbracht.

Wenn man rühmend hervorhebt, dass diese Substanzen das Eisen nicht nur in leicht resorbierbarer, sondern vor allem auch in sehr leicht assimilierbarer Form enthalten, so können wir darin keinen Vorzug erblicken; denn, wie früher betont, fehlt es den Chlorotischen in der Nahrung nicht an assimilierbarem Eisen. Wir müssen uns sogar fragen, ob diejenigen Präparate, welche weder im Darmcanale, noch in der Blutbahn das Eisen freigeben, nicht jedes Reizes auf die blutbildenden Organe und damit der Heilwirkung entbehren. Ich habe mich[247]) bereits vor vier Jahren dahin geäussert, und auch Quincke[248]) scheint sich neuerdings dem gleichen Standpunkte zuzuneigen. In letzter Stelle entscheidet natürlich der praktische Erfolg. Da von anderen Eisenpräparaten nur grosse Dosen gute und sichere Wirkung haben, wird man auch von den hier aufgeführten a priori solchen den Vorzug einräumen, die in verhältnismässig kleinem Volum grosse Mengen Eisen enthalten. Als Mindestgabe pro Tag dürfte 0·1 *gr* metallisches Eisen in Frage kommen; auf diese Menge ist die obige Tabelle berechnet.

6. Natürliche Stahlquellen.

a) Stahlquellen, die bei einem Ueberschusse an Kohlensäure doppeltkohlensaures Eisen enthalten. In folgender Tabelle ist der Gehalt der

wichtigsten Stahlquellen an doppeltkohlensaurem Eisen verzeichnet. Der Gehalt an metallischem Eisen ist etwa halb so gross. Die Zahlen sind auf das Liter berechnet; ich entnehme die Tabelle der Zusammenstellung von Kisch in der Realencyklopädie (III. Aufl., Bd. 6, S. 339, 1895).

Antogast (Trinkquelle)	0·039 *gr*
Bartfeld (Hauptquelle)	0·087 „
Bocklet	0·087 „
Brückenau	0·012 „
Cudowa (Eugenquelle)	0·065 „
Driburg (Hauptquelle)	0·074 „
Elster (Morizquelle)	0·086 „
Franzensbad (Stahlquelle)	0·078 „
Griesbach (Antoniusquelle)	0·078 „
Homburg (Stahlquelle)	0·098 „
Imnau (Casparquelle)	0·052 „
Liebenstein (Neue Quelle)	0·081 „
Marienbad (Ambrosiusquelle)	0·166 „
Petersthal (Petersquelle)	0·046 „
Pyrmont (Hauptquelle)	0·077 „
Reinerz (laue Quelle)	0·052 „
Rippoldsau (Wenzelsquelle)	0·094 „
Schwalbach (Stahlbrunnen)	0·084 „
Spaa (Pouhon)	0·047 „
St. Moriz (Neue Quelle und Paracelsusquelle)	0·028—0·029 „
Steben (Tempelquelle)	0·070 „
Teinach (Wiesenquelle)	0·081 „

b) Stahlquellen, die schwefelsaures Eisen enthalten. Die folgende Tabelle verzeichnet den Gehalt an schwefelsaurem Eisen in einem Liter:

Alexisbad	0·056 *gr*	
Levico (Starkwasser)	3·869 „	(enthält viel Arsen)
Mitterbad	0·440 „	
Muskau	0·090 „	
Ratzes	0·298 „	
Roncegno	3·037 „	(enthält viel Arsen)
Ronneby (Neue Quelle)	2·496 „	
Srebrenića (Guberquelle)	0·373 „	(enthält Arsen)

Wenn man, worauf das grösste Gewicht zu legen ist, die allgemeine ärztliche Erfahrung zu Rate zieht, so müssen zweifellos das metallische Eisen, die einfachen organischen und anorganischen Eisensalze und ferner die Stahlquellen mit doppeltkohlensaurem Eisen als diejenigen bezeichnet werden, von denen die sichersten und zahlreichsten Heilerfolge bekannt sind. Dann kommen die Eisensulfatwässer und erst in dritter Stelle die complicierteren Eisenverbindungen, deren Entdeckung und Empfehlung zumeist auf der nicht zutreffenden Annahme beruht, dass die Eisensalze nicht resorbiert würden und nicht helfen könnten. Die praktischen Er-

fahrungen sind bisher nicht zahlreich genug, um jetzt schon sagen zu können, welche dieser Präparate sich zu der Bedeutung der alten wohlerprobten Eisensalze aufschwingen werden. Nach meinem persönlichen Dafürhalten darf man dem Ferratin und namentlich dem Carniferrin eine gute Prognose stellen. Abgesehen von den günstigen Berichten und von eigenen klinischen Beobachtungen leitet mich der Umstand, dass man mit ihnen, bei guter Bekömmlichkeit, ohne Mühe wirklich grosse Mengen von Eisen dem Körper zuführen kann.

γ) Praktische Regeln für Eisentherapie.

Bei der Eisentherapie sind mehrere Punkte genau zu beachten, wenn man gute Erfolge zeitigen will.

1. Das wichtigste ist, nicht bei allzu kleinen Dosen stehen zu bleiben. Diese von v. Niemeyer praktisch begründete und von Immermann[1]) in voller Schärfe wiederholte Forderung wird jetzt von den meisten Aerzten anerkannt. Mit Quincke[248]) halte ich 0·1 *gr* metallisches Eisen für die durchschnittlich geeignete Tagesdosis (besonderes über Stahlwässer cf. unten).

0·1 *gr* metallisches Eisen ist enthalten in (Quincke):[248])

Ferr. hydrog. red.	0·10 *gr*
Ferr. sulfurat.	0·16 „
Ferr. carb. oxydulat.	0·20 „
Ferr. sesquichlorat.	0·30 „
Ferr. sulfur. oxydat.	0·36 „
Ferr. sulf. oxydulat.	0·50 „
Ferr. lact. oxydulat.	0·50 „
Ferr. carbon. sacchar.	1·00 „
Tinct. ferr. acet. aeth.	2·60 „
Tinct. ferr. chlor.	2·80 „
Ferr. peptonat. (Dieterich)	4·00 „
Tinct. ferr. pomat.	7·00 „
Tinct. ferr. chlor. aeth.	10·00 „
Syrup. ferr. jodat.	11·00 „
Liqu. ferr. album. (Pharm.)	25·00 „
Eisenpeptonatessenz (Pizzala)	25·00 „
Tinct. ferr. comp. (Athenstädt)	50·00 „
Pil. ferr. aloet. (0·03 *gr* Fe.)	3—4 Pillen
Pil. ferr. carbon. (0·02 *gr* Fe.)	5 Pillen (Blaud'sche Pillen)

Man vergleiche auch die Tabelle über organische Präparate, S. 155.

Es ist ratsam, mit kleineren Dosen (etwa 0·05 *gr* metallisches Eisen) zu beginnen, sodann schnell auf 0·1—0·15 *gr* zu steigen, ausnahmsweise in veralteten Fällen auch auf 0·2 *gr* am Tage. Die zweckmässigste Form scheint mir noch immer die Pille zu sein; doch ist auch gegen den Liqu. ferr. album. und namentlich gegen die sehr beliebte Pizzala'sche Essenz

nichts einzuwenden. Jeder Arzt hat gewissermaassen sein Lieblingsrecept, und schon daraus geht hervor, wie wenig es auf die Art des Eisenpräparates ankommt. Ich selbst bevorzuge seit langer Zeit die altberühmten Blaud'schen Pillen oder das Ferr. hydrog. red. nach folgendem Recept:

Ferr. hydrog. red. 5·0
Pulv. et Succ. Rad. Liquir. q. s. ut. f.
pil. No. 100. — D. S. tägl. 1—4 Pillen.

Die Pillen sollen nach dem Essen genommen werden, weil sie, in den nüchternen Magen gebracht, Beschwerden verursachen. Dasselbe gilt von den übrigen Eisensalzen und von den künstlichen, trockenen und flüssigen Eisenpräparaten. Wenn man hierauf streng hält, so wird man niemals erleben, dass Eisenpillen schlecht vertragen werden. Es werden zwar Klagen laut, sie verschwinden aber nach kurzer Zeit. Lässt man die Pillen weg oder ersetzt sie versuchsweise durch indifferente Pillen, so sind die Beschwerden nicht geringer; sie hängen eben mehr von der Chlorose als vom Eisen ab. Wesentliche Unterschiede in der Bekömmlichkeit dieses oder jenes Präparates möchte ich nicht als erwiesen betrachten; ich setze dabei voraus, dass man sich der einfacheren Präparate bedient und nicht solcher, die in Folge ihrer Zusätze stark reizen (ätherische Tincturen).

2. Die zweite wichtige Forderung ist, die Eisentherapie nicht plötzlich abzubrechen, sondern allmählich ausklingen zu lassen. Nachdem die Höhe der Eisengabe erreicht und eine zeitlang behauptet wurde, wird die Dosis langsam herabgesetzt, so dass man erst etwa 14 Tage nach Beginn des Abstiegs zum Nullpunkt zurückkehrt. In dieser Zeit des Abstiegs werden entweder die alten Präparate beibehalten oder es treten die eisenärmeren Tincturen an ihre Stelle. Ich ziehe das erstere vor.

3. Die Eisentherapie verträgt keine Unterbrechungen und unregelmässiges Befolgen der Vorschriften. Häufig wird von den Chlorotischen auf eigene Faust Eisen genommen, aber unregelmässig und in willkürlich wechselnden Mengen; oder die Patientinnen halten sich nicht genau an das Gebot, vergessen öfters, das Eisen zu nehmen, und wenn sie durch schlechteres Befinden wieder daran erinnert werden, so steigern sie die Dosis weit über die verordnete Menge, um das Versäumte nachzuholen. Dann darf man sich über Misserfolge nicht wundern, denn nur vollkommene Regelmässigkeit führt hier zum Ziel. Eine häufig unterbrochene Cur schadet mehr, als sie nützt; sie stumpft den Organismus für die Heilwirkung des Eisens ab, so dass jetzt auch eine sachgemäss angeordnete Eisenbehandlung nur halbe oder gar keine Erfolge mehr bringt. Häufig wird gefragt, ob die Eisenpillen während der Menstruation wegzulassen seien; das ist unbedingt zu verneinen. Ich habe die Eisen-

zufuhr in dieser Zeit niemals unterbrechen lassen und sah in keinem Falle Nachteile davon.

4. Die Dauer der Eisenbehandlung soll eine begrenzte sein. Man rechne für gewöhnlich sechs Wochen, wovon eine Woche auf langsames Ansteigen, drei Wochen auf Verharren bei der Maximaldosis, zwei Wochen auf langsame Verminderung entfallen. Bei leichter Erkrankung wird in dieser Zeit vollkommene Heilung erzielt, deren Anfänge sich schon nach wenigen Tagen bemerkbar machen — freilich noch nicht sofort durch Besserung der Blutmischung, wohl aber durch Nachlass subjectiver Beschwerden. In hartnäckigeren Fällen würde man durch längere Dauer der Cur zunächst doch nicht mehr erreichen; es empfiehlt sich, die Behandlung zu unterbrechen und nach einer Pause von 3—4 Wochen von neuem zu beginnen. Inzwischen kommt es zwar häufig wieder zu einer Verschlimmerung, aber der neuen Cur weicht die Chlorose um so besser.

5. In manchen Fällen von reiner Chlorose sieht man gar keinen oder doch nur einen höchst unbefriedigenden Erfolg von der Eisenbehandlung. Es sind keineswegs immer die Fälle, die dem ganzen Krankheitsbilde nach als die schlimmsten imponieren; oft sind es verhältnismässig leichte Erkrankungen. Wenn bei consequenter und sachkundiger Eisenbehandlung nach einigen Wochen gar keine Besserung eintritt, und auch eine neue Cur mit Eisenpräparaten oder mit Stahlwässern erfolglos bleibt, so hat es keinen Sinn, die Heilung durch immer neue Eisenzufuhr und durch Steigerung der Dosis erzwingen zu wollen. Man muss zu anderen Behandlungsmethoden übergehen. Manchmal werden auch diese versagen; denn es giebt Fälle, wo die Schwäche des blutbildenden Apparates so gross ist, dass sie durch keine Hilfsmittel sich beseitigen lässt. Es dürfte sich dann immer um die angeborene Hypoplasie der blutbildenden Organe handeln, vielleicht gesellt mit anderen Hypoplasien.

6. Chlorotische Recidive reagieren in der Regel schlechter auf Eisen als primäre Anfälle. Man ist bei den Recidiven häufiger gezwungen, die Eisentherapie aufzugeben und sich anderen Methoden zuzuwenden.

7. Eine Contraindication des Eisens liegt vor, wenn im einzelnen Falle mit Eisen nichts erreicht wird. Neue Versuche mit Eisen würden die Krankheit nur hinausschleppen. Ehe man es aber für erwiesen erachtet, einen solchen, gegen Eisen vollkommen refractären Fall vor sich zu haben, muss eine nach obigen Principien geleitete Cur vorausgegangen sein; auf die einfache Angabe der Patientinnen, Eisen nütze ihnen nichts, sie hätten schon viel und lange Eisen genommen, ist nicht ohne weiteres Gewicht zu legen. Häufig handelt es sich nur darum,

dass zwar viel, aber ganz unregelmässig Eisen genommen wurde und der Körper für's erste gegen weitere Eisenzufuhr unempfindlich geworden ist. Man lässt dann das Eisen aussetzen, wartet circa vier Wochen und beginnt nunmehr eine systematische Cur. Auch dürfte, ehe die völlige Unwirksamkeit des Eisens als sicher angenommen wird, eine Stahlbrunnencur sich empfehlen; denn häufig werden mit Stahlwasser noch günstige Erfolge erzielt, wo Eisenpillen versagen. Sind diese Versuche erschöpft, so ist es freilich contraindiciert, die Eisentherapie fortzusetzen.

Als Contraindication ist ferner zu betrachten, wenn das Eisen, in welcher Form auch immer, vom Magen und Darm schlecht vertragen wird, Aufstossen, Uebelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Durchfälle erzeugend. Man hat dann von einer Idiosynkrasie gegen Eisen zu sprechen; solche Fälle werden mehrfach erzählt. Ich selbst erlebte es noch niemals; wo derartige Klagen geäussert wurden, waren stets unvernünftig grosse Mengen von Eisen gegeben, oder es war nicht der richtige Zeitpunkt (nach dem Essen) gewählt worden.

Ist wirklich einmal eine Idiosynkrasie gegen Eisen vorhanden, oder sprechen andere triftige Gründe gegen die Eisenzufuhr per os (Ulcus ventriculi [cf. S. 128]; starkes Erbrechen, so dass die Resorption unsicher wird; starke Durchfälle), so bleibt noch die Möglichkeit subcutaner Einverleibung des Eisens. Man scheute sich längere Zeit davor, weil dem subcutan einverleibten Eisen Giftwirkungen zugeschrieben werden. Ich habe über diese Form der Eisentherapie keine persönlichen Erfahrungen und verweise daher auf die Angabe Quincke's, dem Injectionen von fünfprocentiger Lösung des citronensauren Salzes gute Dienste leisteten (täglich 0·05 bis 0·1 *gr* des Salzes).[248])

8. Eine besondere Stellung nehmen in der Therapie die Eisentrinkcuren ein. Jährlich wandern viele Tausende von Chlorotischen zu den Stahlquellen, und ein ungeheurer Procentsatz findet dort Besserung oder Heilung. Dies möchte auffallend erscheinen, wenn wir uns ins Gedächtnis zurückrufen, wie wenig Eisen die meisten Stahlquellen enthalten. Eine Chlorotische trinkt z. B. in Schwalbach, dem altberühmten und mit Recht hochgepriesenen Curorte, höchstens $^1/_2$ Liter, in seltenen Ausnahmefällen $^3/_4$ Liter „Stahlbrunnen". Sie führt damit 0·02—0·03 *gr* metallisches Eisen in den Körper; verweilt sie, wie es häufig vorkommt, während der ganzen Cur beim „Weinbrunnen", so sind es nur 0·015—0·025 *gr* am Tage. Mit diesen Mengen erreicht man erfahrungsgemäss bei Anwendung von Pillen und Pulvern gar nichts. Es bleibt also nur die Alternative: entweder sind die wesentlichen Heilfactoren der zweifellos nutzbringenden Cur in Nebenumständen zu suchen, oder das Eisen bringt in der Form, wie es der Brunnen bietet und wie der Brunnen verordnet wird, wesentliche Vorteile für die Resorption

des Metalles. Da wir aus anderen Gründen von der Heilkraft des Eisens bei Chlorose überzeugt sind und täglich erfahren, wie irrelevant häufigst die besten hygienischen Verhältnisse für die Heilung der Chlorose sind, wenn man auf Eisen verzichtet, werden wir ohne weiteres auf die zweite Erklärung hingeführt. Der Wert der kohlensauren Stahlwässer scheint gerade in ihrer ausserordentlichen Verdünnung zu liegen, die es gestattet, das Medicament in den leeren Magen zu bringen; man weiss aus anderen Beispielen, wie sehr dies die Resorption der in den Magen eintretenden Substanzen begünstigt; z. B. erscheint die erste Jodreaction nach 1 *dgr* Jodkali in Harn und Speichel schon nach sechs bis acht Minuten, wenn der Magen leer war; bei vollem Magen verspätet sich der Eintritt der Reaction um das Vielfache der Zeit. Für das Eisensalz und seine Resorption darf ähnliches vorausgesetzt werden.*) Es ist sicher keine Marotte der Badeärzte, wenn sie darauf Gewicht legen, das Eisenwasser, wenn irgend möglich, morgens nüchtern trinken zu lassen, d. h. zu einer Zeit, wo Magen und Darm nach langer Ruhepause am resorptionskräftigsten sind. Zur Begünstigung der Aufsaugung trägt auch der Kohlensäuregehalt des Wassers ein Erkleckliches bei, weil die Kohlensäure einen kräftigen Reiz auf die Schleimhaut ausübt. Nur selten wird auf den Frühgenuss des Stahlwassers verzichtet (bei grosser Schwäche); auch dann wählt man für den Genuss des Brunnens eine Zeit, wo der Magen möglichst leer ist (etwa drei Stunden nach dem Frühstück oder fünf Stunden nach dem Mittagessen). In diesen alterprobten Regeln steckt sicher ein grosser Teil Wahrheit; würden die Experimentatoren, die in Laboratorien gross geworden sind, sich etwas mehr um solche Erfahrungsthatsachen kümmern, so könnte ihnen daraus manche Anregung zu praktisch wichtigen Versuchen erwachsen.

Gegen die Heilkraft der dünnen kohlensauren Stahlquellen ist von Zweiflern der Umstand geltend gemacht, dass die Wässer nur an der Quelle ihre Wirkung thäten; wenn der Brunnen aber zum Versand komme und zu Hause getrunken werde, so helfe er nicht. Die Richtigkeit dieser Behauptung ist zweifellos und jedem Arzte bekannt. Doch wäre es voreilig, daraus zu schliessen, dass den günstigen Nebenumständen, wie sie im Badeorte herrschen, der Hauptteil der Wirkung zufalle. Die Dinge liegen vielmehr so: die kohlensauren Eisenwässer, wenn sie auf Krüge gefüllt werden und einige Zeit in denselben lagern, verändern sich wesentlich. Die Kohlensäure entweicht allmählich, einfach-kohlensaures Eisen wird gebildet und fällt ungelöst zu Boden; bei weiterem Kohlensäure-

*) Ich verweise auch auf die interessanten und wichtigen Bemerkungen Köppe's über die Resorption dünner Salzlösungen (Naturforscherversammlung in Frankfurt am Main, 1896).

verlust entsteht daraus Eisenoxydhydrat, gleichfalls unlöslich in der überstehenden Flüssigkeit. Neben der Kohlensäureentweichung trägt die Berührung des Eisenwassers mit der organischen Substanz des Korkes zur Zersetzung des Carbonats und zur Ausfällung des Eisens bei. Ich habe öfters kohlensaure Eisenwässer angeblich frischer Füllung einen Tag ruhig geschlossen stehen lassen, dann entkorkt und mit der Pipette vorsichtig Wasser entnommen; manchmal gab dann Ferrocyankali oder Schwefelammonium nicht die geringste Eisenreaction. Wenn die Patientinnen das zu Boden gefallene Eisen nicht aufschütteln, so erhalten sie nur eisenfreies Wasser; wenn sie den braunen Eisensatz durch Schütteln im Wasser verteilen, so erhalten sie im Glase Wasser zwar ebensoviel Eisen wie am Brunnen selbst, aber das Eisen ist in einer ganz anderen Form und Verteilung, ähnelt vielmehr den medicamentösen Eisenpräparaten und wirkt jetzt nicht, weil seine Menge für diese Form der Darreichung allzu gering ist. In praxi wird übrigens meist der erste Fall vorliegen, weil das durchgeschüttelte Wasser sehr unappetitlich aussieht und die wirksame Substanz als „Schmutz“ vorsichtig in der Flasche zurückgelassen wird. Zum häuslichen Quellengenuss eignen sich jedenfalls die schwefelsauren Wässer mehr als die kohlensauren. Man hat bei ihnen das Niederfallen von Eisen nicht zu fürchten.

Wenn ich, wie bemerkt, mit Entschiedenheit den Standpunkt vertrete, dass bei den Trink- und Badecuren der Chlorotischen das Hauptgewicht auf den Genuss des frischen Brunnens an Ort und Stelle zu legen sei, darf doch nicht übersehen werden, wie viele andere Vorteile die Brunnencur mit sich bringt; zunächst die Steigerung des Appetits. Diese Wirkung haben die Stahlquellen mit den schwachen Kochsalzquellen gemein, sie tritt oft genug in auffälligster Weise zu Tage. Nicht jede Chlorotische freilich bedarf der Anregung des Appetits, ein Punkt, den wir später noch etwas ausführlicher zu besprechen haben; bei anderen Patientinnen ist die Steigerung der Esslust aber eine hochwillkommene Errungenschaft. Praktisch würde sie noch mehr auszunützen sein, als häufig geschieht, wenn nicht von manchen Seiten die Unverträglichkeit des Eisenwassers mit verschiedenen Nahrungsmitteln gepredigt würde, z. B. mit Fetten, Obst, Säuren. Für das Fett ist diese Lehre entschieden unrichtig; davon habe ich mich oft überzeugt. Zum Vorteil für viele Chlorotische wird übrigens das Fettverbot in den Badeorten lange nicht mehr mit derselben Strenge gehandhabt, wie es früher der Fall war; man wird nur die Vorsicht brauchen, das Fett bei der ersten Mahlzeit, die dem Brunnengenusse folgt, einzuschränken oder fortzulassen. Später am Tage kann es um so reichlicher verzehrt werden. Was frisches Obst und Säuren betrifft, so möchte ich mit dem Urteil zurückhalten, ob ihr Ausschluss bei Brunnencuren wirklich gerechtfertigt

sei; es dürfte wohl etwas mehr Individualisierung bei diesem Verbot verlangt werden, als bisher üblich ist. Für die gewöhnlichen Eisencuren mit Pulvern, Pillen und dergleichen habe ich mich von der völligen Unschädlichkeit des Obst- und Säuregenusses oft überzeugt. Ich möchte aber, wie gesagt, diese Erfahrung nicht ohne weiteres auf Stahlbrunnencuren übertragen.

Eine weitere günstige Wirkung ist von den Bädern zu erwarten. Der Eisengehalt des Badewassers ist selbstredend ohne jede Bedeutung; um so wichtiger ist der Kohlensäurereichtum der Stahlquellen. Den erfrischenden und wohlthätigen Einfluss der Kohlensäurebäder (gleichgiltig ob daneben Eisenbicarbonat oder Kochsalz im Wasser ist) kann niemand leugnen, der die Bäder selbst erprobte oder ihre Wirkung auf schwächliche Patienten, insbesondere auf Anämische, vor Augen hatte. Zur Bekämpfung der „reizbaren Schwäche" des Nervensystems, die im Krankheitsbilde der Chlorose eine so grosse Rolle spielt, wird kaum ein besseres Mittel zu finden sein. — Schliesslich ist zu berücksichtigen, dass zahlreiche Chlorotische in den Badeorten viel günstigere äussere Verhältnisse antreffen oder sie doch viel besser ausnützen als zu Hause. Die richtige Verteilung von körperlicher Ruhe und Bewegung, der Aufenthalt in frischer Luft, Entfernung aus dem oft deprimierenden Einerlei des häuslichen Lebens, anregende Unterhaltung etc. tragen das Ihrige bei, um das Allgemeinbefinden zu bessern.

Die einzelnen Factoren, aus denen sich die Brunnencur zusammensetzt, lassen sich nicht gesondert bewerten. Vom therapeutischen Standpunkte aus ist das Ganze als Einheit zu betrachten. Mag man über die Bedeutung dieses oder jenes Stückes denken, wie man will, sicher ist, dass viele Chlorotische, bei denen zu Hause die Eisenbehandlung trotz günstiger Nebenumstände erfolglos blieb, in den Stahlbädern noch Heilung zu erwarten haben.

Die Dauer der Brunnencur wird meistens leider zu kurz bemessen. Stehen nur drei Wochen zur Verfügung, so sollte man gar nicht damit beginnen. Der Erfolg bleibt fast immer unvollständig, und Rückfälle harren vor der Thür. Vier Wochen sind für leichtere Fälle zureichend; in hartnäckigeren Fällen rechne man auf fünf bis sechs Wochen. Ueber diese Zeit hinaus die Brunnencur auszudehnen, empfiehlt sich nur ausnahmsweise. Ist bis dahin kein Erfolg erzielt, so wird er auch bei länger fortgesetzter Cur nicht kommen.

b) Arseniktherapie.

Ich rechne den Arsenik zu den Mitteln, die die Blutbildung der Chlorotischen anregen. Für andere Krankheiten, z. B. die sogenannte perniciöse Anämie, ist dies schon mehrfach ausgesprochen. Bei Gesunden

soll der Arsenik eine zerstörende Wirkung auf die Blutkörperchen ausüben; so berichten Cutler und Bradford,[249] Stierlin[250] und Delpeuch;[251] dagegen fand Fenoglio[252] Aufbesserung oder Constanz des Hämoglobingehaltes bei Gesunden. Ueber den Wert der Arsenbehandlung bei Chlorose sind die Meinungen geteilt. Wilks,[253] Isnard,[254] de Renzi,[255] Dujardin-Beaumetz[256] sprechen sich günstig aus; Hunt,[257] Willcocks,[258] Smart,[259] vermissten gute Erfolge oder beobachteten sogar Verschlimmerung; sehr absprechend äussert sich R. Stockman;[205] in vier Fällen, die er ausführlich erzählt, änderten sich Blutkörperchen- und Hämoglobingehalt unter Arsentherapie gar nicht, Eisen brachte alsbald erhebliche Besserung.

Ich habe nach eigenen, sehr ausgedehnten und sich über viele Jahre hinziehenden Erfahrungen den Arsenik als ein vortreffliches Heilmittel bei Chlorose zu bezeichnen. Innerhalb der letzten zehn Jahre wurden von mir viele Dutzend Chlorotische ausschliesslich mit Arsen, ohne jede Zugabe von Eisen behandelt; ich darf mit den therapeutischen Erfolgen sehr zufrieden sein. Unter den mit Arsen behandelten bleichsüchtigen Mädchen und Frauen waren viele, die unter den alten äusseren Verhältnissen blieben; die Arsenbehandlung wurde weder durch Besserung der Ernährungsbedingungen, noch durch andere Einflüsse unterstützt. Der Gesamteindruck ist der, dass energische Arsenbehandlung in der Regel ebenso gute Heilerfolge verspricht wie die Eisentherapie, und dass in einer nicht geringen Zahl von Fällen die Arsenbehandlung der Eisenbehandlung sogar überlegen ist. Genauere Aufzeichnungen über die Beeinflussung von Blutkörperchen und Hämoglobin besitze ich nur von sieben Fällen.

Beobachtungen 1—4 beziehen sich auf Patientinnen, die zum ersten Male an Chlorose erkrankt waren; bei 1 und 2 hatte noch keinerlei Behandlung stattgefunden, bei 3 und 4 war vorher lange Zeit Eisen gegeben, ohne dass ein äusserlich sichtbarer Erfolg eingetreten wäre. Patientinnen 5—7 waren an Chloroserecidiven erkrankt; bei den früheren Anfällen war Eisen mit gutem Erfolg angewendet worden.

1. Vor der Behandlung: Blutkörperchen 4,100.000, Trockenrückstand 14·8 %.

Nach vier Wochen: Blutkörperchen 4,400.000, Trockenrückstand 19·7 %.

2. Vor der Behandlung: Blutkörperchen 3,800.000, Trockenrückstand 12·9 %.

Nach 25 Tagen: Blutkörperchen 4,550.000, Trockenrückstand 20·1 %.

3. Vor der Behandlung: Hämoglobin (Fleischl) 45 %.

Nach 32 Tagen: Hämoglobin 75 %.

4. Vor der Behandlung: Hämoglobin (Gowers) 46 %.

Nach 47 Tagen: Hämoglobin 72 %.

5. Vor der Behandlung: Hämoglobin (Fleischl) 68 %.

Nach 15 Tagen: Hämoglobin 73 %.

Nach 34 Tagen: Hämoglobin 82 %.

Nach 46 Tagen: Hämoglobin 87 %.

6. Vor der Behandlung: Blutkörperchen 3,750.000, Trockengehalt 16·6 %.

Nach 5 Wochen: Blutkörperchen 4,320.000, Trockenrückstand 19·2 %.

7. Vor der Behandlung: Blutkörperchen 2,520.000, Hämoglobin (Gowers) 40 %.

Nach 28 Tagen: Blutkörperchen 3,475.000, Hämoglobin 48 %.

Nach 34 Tagen: Blutkörperchen 3,818.000, Hämoglobin 45 %.

Von jetzt an erhält die Patientin Carniferrin statt des Arseniks; nach weiteren 8 Tagen: Blutkörperchen 4,400.000, Hämoglobin 60 %. In diesem Falle war das Eisenpräparat offenbar mächtiger als der Arsenik.

Da die ausschliessliche Arseniktherapie manchmal erfolglos ist, verwende ich in den letzten Jahren fast ausnahmslos Eisen in Verbindung mit arseniger Säure, zumeist nach dem Recept:

Ferr. Hydrog. red. 5·0
Acid. arsen. 0·20
Pulv. et Succ. Rad. Liqu. q. s. ut. f.
pil. No. 100.

D. S. täglich 1—4 Pillen (steigend).

Bei der reinen Arsenbehandlung wurde das gleiche Recept unter Fortlassung des Eisens benutzt. Die Arsenzufuhr beginnt also mit 2 *mgr* pro die und steigt innerhalb zehn Tagen bis zu 8 *mgr* pro die. Doch wurde in einzelnen Fällen das doppelte und sogar das dreifache dieser Menge verabfolgt. Die Arsenbehandlung der Chlorose oder vielmehr die Beimischung des Arsens zum Eisen hat in den letzten Jahren viele Freunde gewonnen; die steigende Verwendung der arsenhaltigen Eisenquellen (Roncegno, Levico etc.) spricht deutlich genug. Ich glaube nach eigenen Erfahrungen dringend raten zu dürfen, in jedem Falle, wo Eisen versagt oder allzu langsam wirkt, das Arsen hinzuzuziehen oder sogar den Arsenik ausschliesslich in Vertretung des Eisens zu verwenden. Noch wichtiger als beim Eisen ist es hier, die Behandlung mit Consequenz ohne Unterbrechungen durchzuführen, und die Arsendosen langsam zu vergrössern und noch langsamer wieder zu vermindern. Die Dauer der Behandlung betrage vier bis fünf Wochen; dann muss ebenso wie bei der Eisentherapie eine Unterbrechung von mindestens drei Wochen stattfinden. Die Arsenpillen sind während oder unmittelbar nach dem Essen zu nehmen.

Statt der Arsenpillen können auch die arsenhaltigen Mineralquellen in entsprechender Dosis Verwendung finden. 1 *mgr* arsenige Säure (die Anfangsdosis) ist enthalten in:

8 cm^3 Roncegnowasser,
106 „ Wasser von Plombières,
115 „ Starkwasser von Levico,
165 „ Guberquelle,
1050 „ Schwachwasser von Levico.

c) Das Höhenklima.

In den letzten Jahren ist von verschiedenen Seiten der Einfluss des Höhenklimas auf die Blutdichte und insbesondere auf den Blutkörperchen- und Farbstoffgehalt untersucht worden. Die meisten Autoren fanden eine erhebliche und schnelle Zunahme der Blutkörperchen und des Hämoglobins, wenn Personen aus der Ebene auf bedeutende Höhen versetzt wurden; nach der Rückkehr zur Ebene stellte sich die alte Blutdichte wieder her (Viault, Egger, Köppe, F. Wolff, Mercier, Miescher).[260] Andere,[261] z. B. Egli-Sinclair, ferner Zuntz und Schumburg fanden keine Vermehrung der Blutkörperchen auf Alpenhöhen, wobei allerdings zu bemerken ist, dass die beiden letzteren während der Selbstbeobachtung starken körperlichen Strapazen unterstanden. Einige der Autoren sprechen sich mit Entschiedenheit dahin aus, dass man es mit einer echten Blutkörperchenvermehrung (Bluthypertrophie) zu thun habe, die als Compensationserscheinung (zum Ausgleich der verringerten Sauerstoffspannung der Höhenluft) aufzufassen sei. Diese Darlegung ist nicht unbestritten geblieben; z. B. führt E. Grawitz[262] die Erscheinung auf Wasserverluste zurück, welche durch die Trockenheit der Luft im Hochgebirge veranlasst werde. Die Frage ist jedenfalls nicht ausreichend geklärt; jede neue Arbeit bringt andere Deutungen. Meines Erachtens kann man die Frage, soweit therapeutische Gesichtspunkte in Betracht kommen, nicht wie bisher an gesunden Personen und durch das Tierexperiment (wie E. Grawitz,[262] O. Schauman und E. Rosenquist und J. Weiss[262a]) versuchten) zur Entscheidung bringen. Es mag sich immerhin herausstellen, dass bei Gesunden die beträchtliche Zunahme der Blutkörperchen nur zum kleinsten Teile auf echter Bluthypertrophie beruhe; bei Patienten mit pathologisch herabgesetztem Hämoglobingehalt können die Dinge doch ganz anders liegen. Während das normale Blut so hämoglobinreich ist, dass trotz der verringerten O_2-Spannung im Gebirge genug Sauerstoff gebunden wird, fällt für ein anämisches Individuum die Abnahme der O_2-Spannung schwer ins Gewicht. Die Ansprüche an Herz- und Lungenarbeit und nicht zum mindesten auch an

die Blutneubildung wachsen erheblich. Bis auf weiteres scheint mir die Annahme gerechtfertigt, dass unter dem dauernden Reiz, den verringerte O_2-Spannung des Höhenklimas mit sich bringt, die blutbildenden Organe der Anämischen erregt und zur Blutneubildung angetrieben werden. Nach dieser Deutung hätten wir es mit einer Heilwirkung zu thun, die derjenigen des Eisens und des Arsens durchaus analog ist. Alle drei gipfeln in der Aufrüttelung der blutbildenden Organe aus krankhafter Erschlaffung.

Fragt man nach den positiven Heilerfolgen des Höhenklimas bei Chlorose, so ist freilich noch Zurückhaltung geboten, weil ein umfangreiches und wohlgesichtetes Material mangelt. Natürlich sind die zweifellos vortrefflichen Resultate der Behandlung in St. Moriz und anderen hochgelegenen Stahlbädern hier nicht verwertbar, weil der Erfolg vielleicht mehr von den Eisenquellen als von der Höhenlage abhängig sein könnte. Doch sind mir einige Chlorotische bekannt, die vorher andere Stahlbäder ohne wesentlichen Nutzen besuchten und dann in St. Moriz, wo sich die Brunnencur mit dem Einflusse des Höhenklimas verband, geheilt wurden. Es dürfte sich verlohnen, der Bedeutung des Höhenklimas für Chlorotische weiter nachzuforschen. Das Ergebnis wird theoretisch ebenso interessant wie praktisch wichtig sein. Natürlich ist nicht jedesmal Erfolg, und vor allem nicht immer dauernder Erfolg zu erwarten; es wird hier wohl gehen wie mit der Eisentherapie: manchmal gelingt es, die Trägheit der blutbildenden Organe dauernd zu beseitigen; in anderen Fällen kehrt nach Wegfall des Reizes (Eisen, respective Höhenklima) der krankhafte Torpor alsbald zurück.

d) Die Blutentziehungen.

Beim ersten Zusehen möchte es widersinnig erscheinen, dass man überhaupt daran dachte, die blutarmen Chlorotischen mit Blutentziehungen zu behandeln. Ich habe von autoritativer Seite schon die schlimmsten Urteile über „diese neue und verschlechterte Auflage des Vampyrismus vergangener Tage“ gehört. Ich will nun keineswegs den Aderlässen bei Chlorose das Wort reden, sondern nur hervorheben, dass ganz so paradox und widersinnig der kühne Versuch doch nicht ist. Was zunächst die Geschichte und die praktischen Erfolge des Aderlasses bei Chlorose betrifft, so sind in erster Stelle die Veröffentlichungen von A. Dyes zu erwähnen. Seit dem Jahre 1883 empfahl Dyes[253]) in mehreren Abhandlungen den Aderlass bei schweren Chlorosen auf das Wärmste; er stützte sich dabei auf eine reiche praktische Erfahrung, die wir anerkennen müssen, und auf Theorien, die freilich an wissenschaftlicher Begründung so viel zu wünschen übrig lassen, dass ich auf ihre Besprechung verzichten muss. Als Verteidiger der neuen Therapie meldeten sich in-

zwischen, gleichfalls auf Grund umfangreicher praktischer Erfahrungen Wilhelmi,[264] Scholz[265]) und Schubert,[266]) und mit Einschränkungen auch Krönig.[267]) Das gesamte, der neuen Behandlung günstige Material findet man in der jüngst erschienenen Monographie von J. Schubert[266]) zusammengestellt. Ebenso wie Scholz und andere, legt dieser Autor darauf Gewicht, eine systematische Schwitzcur dem Aderlasse anzuschliessen. Die Schwitzcur, sagt Scholz, sei häufig auch ohne vorausgehenden Aderlass von heilender Kraft. Nonne und P. Schmidt[268]) haben zwar keine ungünstigen, aber auch keine so guten Erfolge durch Aderlass und Schwitzcur zu verzeichnen, dass sie die neue Therapie an Stelle der bewährten Eisenbehandlung anraten möchten. Mir selbst sind etwa ein halbes Dutzend Fälle bekannt, wo der Aderlass zweifellos günstig wirkte; speciell stehen mir zwei Fälle vor Augen, in denen der Aderlass schnelles Aufblühen und völlige Heilung brachte, nachdem die Chlorose vorher monatelang mit Eisen vergeblich behandelt war. Zur Gewinnung eines sicheren persönlichen Urteils reichen diese Erfahrungen aber nicht aus.

Das Gesamturteil, welches sich auf die bisherigen Veröffentlichungen stützt, möchte ich dahin formulieren, dass zunächst kein Grund vorliegt, den Aderlass bei der Chlorosebehandlung in den Vordergrund zu stellen; ich stimme hierin Nonne und P. Schmidt vollkommen bei. Es liegt um so weniger ein Grund vor, als die Behandlung mit Aderlass und Schwitzcur durchaus keine sehr einfache ist, sondern sich nach dem eigenen Urteil der Verteidiger oft über längere Zeit erstrecken muss und nicht selten der Wiederholung bedarf. Dagegen wäre es sehr verkehrt, die günstigen Erfolge, die erzielt sind, einfach zu leugnen und zu bespötteln. Man hat es mit Thatsachen zu thun, und vor Thatsachen muss man Achtung haben.

Zur Erklärung der Heilwirkung des Aderlasses scheint mir allein die Theorie geeignet zu sein, die ich schon seit längerer Zeit und jetzt wieder in dieser Abhandlung vertrete: dass bei Chlorose mangelhafte Blutneubildung stattfinde, und dass alles darauf ankomme, die blutbildenden Organe aus ihrer krankhaften Erschlaffung aufzurütteln. Wir erklärten mit dieser Theorie die Heilwirkung des Eisens, des Arseniks, des Höhenklimas und jetzt des Aderlasses. Es scheint mir die beste Stütze der Theorie darin gegeben, dass von ihr aus so heterogene Heilmethoden sich leicht verstehen lassen. Ich wüsste nicht, wie jemand, der die Chlorose auf Eisenmangel zurückführt und ihre Heilung von der Deckung des Eisendeficits abhängig machen will, die anderen Verfahren und insbesondere die Erfolge des Aderlasses erklären könnte, ohne die gewagtesten Hilfshypothesen heranzuziehen.

Von unserer Theorie aus ist die Heilwirkung des Aderlasses leicht verständlich. Wir kennen unter physiologischen Verhältnissen gar kein wichtigeres und wirksameres Mittel zur Anregung der Blutneubildung,

zur Auslösung einer wahrhaft stürmischen Keimung in den hämatopoetischen Organen, als den acuten Blutverlust. Die gleiche Wirkung dürfen wir auch bei Chlorose voraussetzen. Während nun beim Gesunden der Ersatz niemals über das vor dem Aderlass innegehaltene Maass des Hämoglobinvorrates hinausführt, kann das bei Chlorosen — wenn wir den richtigen Zeitpunkt treffen — sehr wohl der Fall sein. Der Torpor der blutbildenden Organe, durch den gewaltsamen Eingriff überwunden, kehrt nicht wieder. Die blutbereitenden Organe, gleichsam angespornt, arbeiten in günstigen Fällen mit der ihnen plötzlich aufgezwungenen Energie weiter, bis der normale Zustand des Blutes erreicht ist. Weitere Erfahrungen sind aber erst noch zu sammeln, bis einigermaassen präcisiert werden kann, in welchem Zeitpunkte des Krankheitsverlaufes, unter welchen besonderen Umständen und in welcher Grösse (im Mittel bisher circa 100 cm^3) von dem Aderlass Gutes zu erwarten ist. Ich meine aber, dass man schon jetzt weder von praktischer noch von theoretischer Seite dem Aderlasse die Bezeichnung einer zwar gefährlichen, aber in sachkundiger Hand auch nützlichen Waffe versagen darf (v. Noorden).[269])

e) Die Behandlung mit Organextracten.

Nur mit grosser Zurückhaltung gedenke ich hier der neuen Bestrebungen, die Chlorose durch Fütterung mit Organextracten zu heilen. Die Sache ist viel zu neu, als dass sich heute schon irgend ein Urteil über ihren Wert und über ihre Aussichten fällen liesse.

Behandlung mit rothem Knochenmark. Hierüber habe ich einige persönliche Erfahrungen, die mich aber nicht zur Fortsetzung der Versuche ermunterten. Zur Anwendung gelangte frisches rothes Mark oder Tabletten aus demselben. In der englischen Litteratur finde ich eine Mitteilung von Ch. Fobbes,[270]) der über guten Erfolg berichtet.

Behandlung mit Milzextract. Von einer Berliner Firma wurde jüngst ein Präparat in den Handel gebracht, das aus der Rindermilz dargestellt ist. Man legte ihm den Namen Eurythrol bei. M. David[271]) hat einige Chlorotische damit behandelt und meint, die Versuche seien im ganzen günstig und ermunternd ausgefallen.

Behandlung mit Ovarienextract. Im Hinblick auf die von mir vertretene Auffassung, dass das Verhalten der „internen Ovarialsecretion“ mit der Pathogenese der Chlorose in Beziehung stehe, müsste ich eigentlich die Ovarinbehandlung für sehr aussichtsvoll erachten. Auf diesem Gebiete kann aber nur die Erfahrung den Ausschlag geben. Die Mitteilungen sind einstweilen noch sehr spärlich. Spillmann und Étienne[272]) behandelten sechs Chlorotische mit Ovarienextract und versichern, ausgezeichnete Erfolge gesehen zu haben. Fredeli[273]) benützte das von E. Merck (Darmstadt) hergestellte „Ovarin“ in Dosen von 0·25—0·5 *gr*

am Tage und war gleichfalls mit den Erfolgen sehr zufrieden. Auch die kurzen Berichte von Muret[273a]) und von Touvenaint[273b]) lauten ermutigend.

Ich habe die Behandlung mit Organextracten an dieser Stelle eingereiht, denn ihre Heilwirkung — wenn eine solche überhaupt sich bestätigen sollte — kann nur darauf beruhen, dass die Blutneubildung entweder direct oder indirect angeregt wird.

2. Diätetisch-hygienische Behandlung.

Die übrigen Hilfsmittel, die in den Dienst der Chlorosetherapie treten, befördern die Heilung nur indirect, indem sie auf Herstellung günstiger Ernährungsverhältnisse und Förderung des allgemeinen Kräftezustandes Rücksicht nehmen. Für sich allein reichen sie entschieden nicht aus; denn oft genug hält die Chlorose auch dort ihren Einzug, wo nach jener Richtung nichts versäumt wurde, und oft genug sehen wir die Chlorose trotz vorzüglichster Ernährung und bester Pflege andauern, bis das Eisen sein Machtwort spricht. Andererseits ist aber nicht zu verkennen, wie wenig mit der Eisentherapie oder ihren soeben besprochenen Ersatzmitteln erreicht wird, wenn ihnen ungünstige Einflüsse von Seiten der Ernährung und der gesamten Lebensführung entgegenarbeiten. Es ist daher zu besprechen, wie diese Factoren bei Chlorotischen am zweckmässigsten geregelt werden.

a) Die Ernährung.

An einer früheren Stelle dieser Abhandlung ward berichtet, dass sowohl Eiweissumsatz wie Gesamtstoffwechsel bei Chlorotischen keine wesentliche Abweichung von der Norm darbieten. Der Ernährungszustand ist daher von den gleichen Gesetzen abhängig wie beim Gesunden; die Mittel und Wege, ihn zu beeinflussen, müssen freilich oft andere sein.

Die Aufgabe, die sich bietet, ist nicht jedesmal dieselbe. Es giebt zahlreiche Chlorotische, deren Ernährungszustand durchaus dem Normalen entspricht, sowohl was Fettpolster als was Musculatur angeht. Bei diesen werden wir keine quantitative Aenderung der Nahrungszufuhr vornehmen, wenn auch in Bezug auf Qualität und Verteilung der Nahrung in einzelnen Fällen Verbesserungen möglich und wünschenswert sein dürften. — Bei einer zweiten Gruppe von Patientinnen finden wir einen schlechten Ernährungszustand, teils aus früher Jugend überkommen, teils erst in der Krankheit zur Ausbildung gelangt. Hier wird es eine der vornehmsten Aufgaben der Chlorosetherapie sein, den Ernährungszustand zu bessern. Das kann natürlich nicht geschehen ohne sorgfältiges Eingehen auf die Besonderheiten des Einzelfalles und ohne die genaue Erkenntnis, worauf

der schlechte Ernährungszustand beruhe. Zur Anamnese gehört es dann, gleichsam die Ernährungsgeschichte der Patientin aufzunehmen, d. h. die Art der Beköstigung von der Gegenwart bis in weit zurückliegende Zeit zu verfolgen. — In einer dritten, und zwar gar nicht kleinen Zahl von Fällen haben wir es mit Mädchen oder Frauen zu thun, die eine mehr als normale Rundung der Körperformen darbieten und den Eindruck der Fettleibigkeit machen oder doch jenes Aussehen zur Schau tragen, das man im Laienmunde als „aufgeschwemmt" oder „aufgedunsen" bezeichnet. Hier ist ein ergiebiges Feld für die Ernährungstherapie, das gleichfalls nicht ohne sorgfältige Berücksichtigung der individuellen Lebens- und Ernährungsverhältnisse betreten werden darf.

Wir besprechen zunächst die Grundsätze der Ernährung, die für alle Chlorotische in Betracht kommen, und gehen dann zu den Forderungen über, die sich aus der Verschiedenheit der Einzelfälle ergeben.

1. Regelmässigkeit und Häufigkeit der Mahlzeiten. Für eine der wichtigsten Regeln halte ich die ordnungsmässige Verteilung der Nahrung über den Tag. Hierin sündigen, wie wir schon sahen, sehr viele Chlorotische, indem sie bei den gewöhnlichen Mahlzeiten mit dem Essen nur spielen, zwischen den Mahlzeiten aber, wie es die Laune des Augenblicks mit sich bringt — oft mit einem gewissen Heisshunger — Nahrung zu sich nehmen. Dieser schlechten Gewöhnung ist mit Entschiedenheit entgegenzutreten, denn jede Controle über die thatsächliche Nahrungsaufnahme geht sonst verloren, und die gefährliche, zur Hysterie hinführende Neigung der Chlorotischen sich zum willenlosen Spielballe der eigenen Empfindungen zu machen, würde grossgezüchtet werden. Die Chlorotische soll nur zu den ärztlich angeordneten Zeiten essen und trinken; in wenigen Tagen wird dann der unregelmässig auftretende Heisshunger verschwinden.

Die Pausen zwischen den einzelnen Mahlzeiten dürfen nicht zu gross sein; sie mögen $2^1/_2$ bis höchstens 3 Stunden betragen; die längste Pause wird natürlich dem Mittagessen folgen. Eine zweckmässige Anordnung ist folgende:

Erstes Frühstück um 8 Uhr.
Zweites Frühstück um $10^1/_2$ Uhr.
Mittagessen um 1 Uhr.
Vesperimbiss um $4^1/_2$ Uhr.
Abendessen um $7^1/_2$—8 Uhr.

Die grössere Häufigkeit erlaubt, die einzelne Mahlzeit an Masse kleiner zu gestalten, ein wichtiger Punkt, weil sehr viele Chlorotische an Ueberempfindlichkeit des Magens leiden und schnell gesättigt werden. Unter Umständen ist die Zahl der Mahlzeiten noch weiter zu steigern, wenn nämlich auf starke Mästung hingezielt wird, oder wenn der Magen

besondere Schonung verlangt und nur sehr kleine Mengen auf einmal bewältigen kann (cf. S. 181).

2. Eiweissgehalt der Nahrung. Grosses Gewicht lege man auf hohen Eiweissgehalt der Gesamtnahrung, und zwar gleichgiltig ob man es mit mageren, gutgenährten oder fettleibigen Chlorotischen zu thun hat. Ich möchte hier, wie schon früher bei anderen Gelegenheiten, der jetzt viel gehörten Ansicht entgegentreten, dass der Mensch nur ein gewisses, relativ kleines Eiweissquantum bedarf, und dass es im übrigen vollkommen gleichgiltig sei, ob darüber hinaus nur Kohlenhydrate und Fette oder ob noch ein weiterer Ueberschuss an Eiweiss dargereicht werde. Gleichgiltig ist dies nur, soweit die Fettbildung in Frage kommt, weil die Fettbildung in der That ausschliesslich von der Masse, beziehungsweise dem Calorieninhalt der Nahrung abhängt. Wenn wir aber auf Kräftigung des ganzen Körpers, auf Neubildung eiweisshaltiger Gewebe, auf Anregung zur Blutbildung hinarbeiten wollen, so wird man nach alten und neuen klinischen Erfahrungen immer wieder eine eiweissreiche Nahrung verordnen. Die sorgsame Beobachtung der Kranken unter verschiedenartigem Ernährungsregime ist mir hier maassgebender als der Stoffwechselversuch. Für Chlorotische sind 100 *gr* Eiweiss pro Tag als Minimum zu verlangen, bei fettleibigen Chlorotischen ist eine höhere Summe, etwa 120—140 *gr*, als Tagesquantum einzustellen. Wenn es nicht gelingt, mit den gewöhnlichen Speisen auf die gewünschte Höhe zu kommen, so werden die eiweissreichen Nährpräparate zur Aushilfe herangezogen: Somatose, Nutrose, Protogen, Eucasin.

3. Fleischnahrung am Morgen. Nicht nur die Menge des Eiweisses, sondern auch die zeitliche Anordnung der Eiweisszufuhr ist von Bedeutung. Ich kann nicht genug den günstigen Erfolg rühmen, den bei allen Anämischen, insbesondere bei Chlorotischen, die Einstellung eiweissreicher Kost in den Frühmorgenstunden hat. Die in Deutschland herrschende Sitte, am Morgen nur eine sehr kleine, eiweissarme Mahlzeit zu geniessen, ist für viele Kranke, insbesondere auch für Chlorotische, unzweckmässig. Die Patientinnen fühlen sich fast alle in den Morgenstunden am hinfälligsten, sie hängen herum und sind zu keiner ordentlichen Leistung fähig. Man kann dem Zustande, der ebenso unbehaglich wie in erzieherischer Hinsicht schädlich ist, nicht besser entgegenarbeiten als dadurch, dass man nach englischer Sitte den Tag mit einem möglichst kräftigen Essen beginnen lässt. Wenn diese Maassregel gewissenhaft durchgeführt wird, so kommen die meisten Mädchen über jenes Gefühl der Elendigkeit und Ohnmachtsanwandlung hinaus, das die Chlorotischen so gern in den Vormittagsstunden beschleicht.

Dass die erste Mahlzeit eiweissreich sein soll, gebietet nicht nur die praktische Erfahrung, sondern es schliessen sich auch interessante, theore-

tische Erwägungen daran. Die Verdauungsproducte der Eiweisskörper werden sehr schnell in die Circulation aufgenommen und stehen in kürzester Zeit zur Verfügung des Organismus. Kohlenhydrate und Fette leisten in dieser Beziehung nicht dasselbe. Denn die Fette werden ungemein langsam resorbiert, es dauert mehrere Stunden, bis wesentliche Teile derselben in den Kreislauf übertreten; Kohlenhydrate werden zwar auch schnell resorbiert, aber sie kommen den Geweben nicht unmittelbar zu gute, weil immer nur ein sehr kleiner Teil in das Blut der Körperarterien gelangt, der grössere Teil dagegen fürs erste in der Leber festgehalten wird. Von dort werden sie nur sehr allmählich in das Blut entlassen, so dass der Zuckergehalt des arteriellen Blutes nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit durchaus nicht grösser ist als im nüchternen Zustande. Nur die Eiweisskörper brennen alsbald nach der Aufnahme gleichsam mit schnell auflodernder Flamme. Das macht sie für den vorliegenden Zweck besonders wertvoll. Aehnlich schnelle Verbrennung erleidet nur noch der Alkohol (cf. unten).

Diesen Gesichtspunkten entsprechend, empfehle ich den chlorotischen Mädchen und Frauen, zum ersten Frühstück eine grosse Portion Fleisch zu nehmen; im Grunde ist es natürlich gleichgiltig, ob das Fleisch kalt oder warm genossen wird, und ob man Braten, Räucherwaren, Wild, Geflügel oder Fisch wählt. In praxi kommt man, wenigstens in Deutschland, mit kaltem Fleisch am weitesten (kalter Braten, kaltes Geflügel, besonders auch roher oder gekochter Schinken, Rauchfleisch). Die Menge sei nicht in das Belieben der Patientin gestellt, sondern werde genau vorgeschrieben. Man beginnt mit 50 *gr* Fleisch (in zubereitetem Zustand gewogen) und steigt alsbald, um womöglich 100 *gr* zu erreichen. Da das Fleisch bekanntlich stark sättigt, muss für die Nebenkost ein möglichst kleines Volum gewählt werden, z. B. ein bis zwei Schnitten geröstetes Brot oder zuckerfreier Zwieback (Marke „All Heil“ oder „Nährtoast DD“ von Otto Rademann in Bockenheim-Frankfurt a./M.); der gewöhnliche, zuckerhaltige Zwieback ist nicht zu empfehlen; dazu Butter und eine kleine Tasse Thee oder Kaffee mit wenig Milch und Zucker.

Ich habe wenige chlorotische Mädchen in Behandlung gehabt, die nach Erteilung dieser Vorschriften nicht sofort erklärten, es sei ihnen ganz unmöglich, am Morgen Fleisch zu essen; auf diese unartige Opposition sei der Arzt gefasst; man wird mit Ernst und Strenge leicht damit fertig. Nach kurzer Uebergangsperiode verstummt der Widerspruch; der gute Erfolg hat das Gebot gerechtfertigt.

4. Die Verwendung der Milch bei Chlorose. Das Laienpublicum und mit ihm viele Aerzte sind geneigt, der Milch eine sehr bedeutende Rolle in der Diät zuzuweisen. Ohne Zweifel ist die Milch für Chlorotische ein sehr brauchbares, unter gewissen Umständen sogar

äusserst wichtiges und unentbehrliches Nährmittel. Doch sollte man sich bei der Milchverordnung stets von ganz bestimmten Gesichtspunkten leiten lassen und die Tagesmenge der Milch und ihre Verteilung genau angeben. Mit dem einfachen Gebot: „Trinken Sie viel Milch“ kann auch geschadet werden, und zwar sind bei Chlorotischen nach drei verschiedenen Richtungen Nachteile möglich: 1. bei stark vermindertem Appetit wird durch reichlichen Milchgenuss und durch ungeschickte Verteilung derselben die Aufnahme der übrigen Nahrung beeinträchtigt, öfters in dem Maasse, dass die Gesamtnahrung (einschliesslich der Milch) den Stoffverbrauch des Körpers nicht deckt. Abmagerung ist die Folge an Stelle des erhofften Gewichtszuwachses. 2. Bei Chlorotischen mit durchschnittlichem Appetit führt die Milchverordnung leicht zur Ueberernährung. Die Wirkung beschränkt sich aber bei den anämischen Personen nicht allein auf Fettansatz, sondern gleichzeitig wird der Körper wasserreicher; die Patientinnen bekommen ein aufgedunsenes Aussehen. Die Anämie wird durch die zunehmende Körperfülle nicht gebessert, eher scheint die praktische Erfahrung darzuthun, dass die Heilung sich verzögert. 3. Wenn die Milch, wie so häufig, zwischen die Mahlzeiten eingeschoben wird, so wird der Magen den ganzen Tag über mit Inhalt stark belastet. Die Neigung des Magens zur Erschlaffung und Erweiterung wird damit begünstigt. Nach eigenen Erfahrungen ist es mir zweifellos, dass Magenatonien bei Chlorotischen zum Teil auf den Genuss unsinnig grosser Milchquantitäten zurückzuführen sind.

Gegen die Aufnahme kleiner Mengen Milch (etwa $^1/_2$—$^3/_4$ Liter) sind kaum jemals Bedenken zu erheben. Als wesentlicher Ernährungsfactor soll die Milch aber nur dann eingestellt werden, wenn feste Nahrung wegen Hyperästhesie des Magens Beschwerden macht, oder wenn magere Patientinnen gemästet werden sollen. In beiden Fällen ist es zweckmässig, an die Stelle reiner Milch ein Gemisch von Milch und Süssrahm treten zu lassen (Stüve[242]). Nimmt man gleiche Teile Milch und guten Rahms, so bewertet sich der Liter Mischung auf circa 1300 Calorien, d. h. der Nährwert entspricht etwa demjenigen von zwei Litern guter Milch. Die Masse ist aber nur halb so gross; der Appetit sowohl wie die Muskelkraft des Magens werden geschont. Der hohe Fettgehalt schadet, wie ich aus reicher Erfahrung versichern kann, niemals; ich habe die Milch-Rahm-Mischung nicht nur bei den secundären Magenstörungen der Chlorotischen, sondern auch bei complicierendem Ulcus ventriculi zur Anwendung gebracht.

5. Alkohol bei Chlorose. Ob dem Alkohol eine stimulierende Wirkung auf die Blutbildung zukomme, ist mehr als zweifelhaft. Die Meinung ist aber weit verbreitet; namentlich dem Rothwein wird jene Kraft zugesprochen, da das Publicum in der oberflächlichsten und lächer-

lichsten Weise die rothe Farbe desselben mit der rothen Farbe des Blutes in Beziehung bringt. Jedenfalls spielt der Alkohol in der populären Diätetik bei Chlorotischen eine grosse Rolle, besonders in wohlhabenden Familien. Die Wirkung des Alkohols ist scheinbar vortrefflich; er wird schnell resorbiert und hilft über momentane Schwächeempfindungen hinweg. So kommen viele Chlorotische dazu, häufig am Tage, namentlich am Vormittag, wenn sie sich am elendesten fühlen, kleine Mengen starken Weines zu nehmen; die kleinen Summen addieren sich, und manchmal werden recht ansehnliche Quantitäten erreicht. Dem gleichen Zweck wird auf unschädlichere Weise durch vernünftige Anordnung der Mahlzeiten und durch Einstellung eines eiweissreichen Frühstücks gedient (cf. S. 173). Als eigentliches Stimulans ist der Alkohol bei Chlorotischen meist entbehrlich. Dagegen wird man einen sehr vorteilhaften Gebrauch von ihm zur Unterstützung der Fettbildung bei mageren Chlorotischen machen können; er begünstigt die Fettbildung, und zwar in dem Maasse, dass es für den Fettansatz gleichgiltig ist, ob der Mensch 7 *gr* Fett isst oder 9·3 *gr* Alkohol trinkt. Ausserdem ist der Alkohol besser als irgend ein Medicament geeignet, den Appetit anzuregen und die Aufnahmefähigkeit für Fette zu steigern. Im ganzen wird man daher häufiger in die Lage kommen, den Alkohol bei mageren als bei fettleibigen Chlorotischen zu empfehlen. Die Menge werde jedesmal genau bezeichnet.

6. Frische Vegetabilien bei Chlorose. Ich habe schon an früherer Stelle darauf hingewiesen, dass Mangel an frischen Vegetabilien der Bleichsucht Vorschub leisten könne (cf. S. 146). Noch mehr als bei gesunden Kindern und heranwachsenden gesunden jungen Mädchen scheinen mir bei der diätetischen Behandlung der ausgebrochenen Chlorose die Vegetabilien zu kurz zu kommen. Ich habe sehr viele Chlorotische, namentlich aus dem Westen Deutschlands, aus Frankreich und Nordamerika gesehen, denen die grünen Gemüse (vielleicht mit Ausnahme des Spinats und der Carotten), zum Teil auch gekochtes Obst und vor allem das rohe Obst vom Arzte auf das strengste verboten waren. Maassgebend für das Verbot ist die Vorstellung, die Gemüse und Früchte hätten einen allzu geringen Nährwert, und der Appetit wende sich besser den nahrhafteren Speisen zu; oder es liegt die Meinung zu Grunde, dass die Gemüse und Früchte den empfindlichen Magen der Chlorotischen benachteiligen und sich mit der Eisendarreichung nicht vertrügen. Ich muss die Einwände entschieden zurückweisen.

Der Nährwert der Blattgemüse, in Calorien ausgedrückt, ist freilich gering; die Küche hat es aber in der Hand, ihn so zu steigern, dass die Gemüse ausserordentlich nahrhaft werden; dies geschieht durch Anrichtung mit Rahm und mit Butter. Auch darf der Nährwert nicht allein vom Calorienstandpunkt aus betrachtet werden. Gemüse und Früchte

enthalten ausser dem oxydationsfähigen Material doch noch viele andere Stoffe, die dem Körper nützlich und unentbehrlich sind: die sogenannten Nährsalze, unter anderen auch wichtige Eisenverbindungen (cf. oben, S. 146). Dass Gemüse und Früchte die Aufnahmefähigkeit für andere Nahrungsmittel herabdrücken, habe ich niemals bemerkt; im Gegenteile ermöglicht die reiche Abwechslung, die sie mit sich bringen, eine Steigerung der gesamten Nahrungszufuhr.

Die Schädigung des Magens durch Gemüse wird weit überschätzt. Ohne Zweifel hat man auf die Gemüse zu verzichten, wenn ein Magengeschwür die Chlorose compliciert. Bei den sämtlichen anderen Magenbeschwerden, mögen sie in Hyperästhesie, in Cardialgien, in Appetitlosigkeit, Gasauftreibung bestehen, mögen sogar deutlich ausgeprägte Erscheinungen der Magenatonie vorliegen, möge der Magen zu wenig oder zu viel Salzsäure absondern, in allen diesen Fällen ist weder grünes Gemüse noch gekochtes oder sogar rohes Obst contraindiciert. Die krankhaften Störungen werden zum mindesten nicht verschlimmert, häufig gebessert, sobald man die lang entbehrten Vegetabilien der ohne sie abwechslungsarmen Kost zufügt.

Die Besserung der Magenbeschwerden und die Beseitigung der etwa vorhandenen Stuhlträgheit sind oft überraschend schnell und können von den Patientinnen nicht genug gerühmt werden. Die Chlorose selbst heilt man auf diese Weise freilich nicht, aber man hat doch schon viel gewonnen, wenn lästige Folgeerscheinungen aus dem Wege geräumt sind. Die Mahnung, von Vegetabilien und Früchten bei Chlorose mehr Gebrauch zu machen, sollte recht ernst genommen werden; sonst wird es häufig passieren, dass ein ärztlicher oder pfäffischer Vertreter des Vegetarismus dem Hausarzte die besten Erfolge aus der Hand windet.

Eine zweckmässige Anordnung der Vegetabilien ist folgende: Mittags wird reichlich grünes Gemüse verabfolgt, welches je nach Bedürfnis des Einzelfalles mit wenig oder mit viel Butter angerichtet wird und je nach den Verhältnissen des Magens in feiner Verteilung (durchgeschlagen) oder in gewöhnlicher Form auf den Tisch kommt. Wenn der Appetit ausreicht, kann nach dem Hauptgerichte noch rohes oder gekochtes Obst genossen werden. Es steht gar nichts im Wege, trotz des Gemüses und trotz des Obstes, sofort nach dem Essen die zugedachte Eisenportion nehmen zu lassen. Eine grössere Obstmahlzeit findet dann um $4\,^1/_2$ Uhr (als Vesperimbiss) statt. Man bediene sich, ohne viel zu überlegen, des Obstes, das die Jahreszeit mit sich bringt; nur kleinkerniges Obst ist bei empfindlichem Magen zu vermeiden. Im Winter sind die getrockneten Früchte am empfehlenswertesten, die jetzt überall in vorzüglicher Qualität käuflich sind und bei sachgemässer Zubereitung sich im Aussehen und Geschmack kaum von den gekochten frischen Früchten unterscheiden.

Obst, mit Zucker eingemacht, ist viel weniger zweckentsprechend. Ob man rohes oder gekochtes Obst wählt, hängt von den Umständen des Einzelfalles ab; gekochtes Obst ist schonender für den Magen, weil es sich schnell zu einem gleichmässigen Brei verteilt, während das rohe Obst in groben Stücken in den Magen gelangt und dort mechanisch stärker reizt.

7. Speisezettel. Hat man es mit einem Durchschnittsfalle zu thun, wo keine besondere Rücksicht auf Fettansatz oder keine weitgehende Schonung des Magens geboten ist, so dürfte sich die Beköstigung etwa in folgender Weise zweckmässig gestalten:

Erstes Frühstück. Fleischreiche Mahlzeit. Zusammensetzung des Frühstücks cf. S. 173.

Nach dem ersten Frühstück lasse man die Chlorotische eine kurze Zeit, etwa eine halbe bis eine Stunde, ruhen, entweder im Bette oder auf der Chaise longue; nur ungern — wenn es die äusseren Verhältnisse durchaus nicht erlauben — verzichte ich auf diese Maassregel. Viele Chlorotische schlafen dabei ein: man begünstige dieses durch Verdunklung des Zimmers und Vermeidung störenden Lärms.

Für das zweite Frühstück, dessen Masse nur gering sein darf, wähle man, je nach Bedürfnis des Einzelfalles, ein bis zwei Eier in beliebiger Zubereitung, dazu etwas Toast oder Zwieback mit Butter und ein Viertelliter Milch oder Milch mit Rahm (cf. S. 174). Erforderlichenfalls ist daneben ein Esslöffel Cognac, Kirschwasser u. dgl. (am besten in die Milch) oder ein sehr kleines Glas Sherry, Madeira etc. zu gestatten.

Mittagessen. Welcher Art auch immer die Beschäftigung der Patientin zwischen zweitem Frühstück und Mittagessen sein möge, jedenfalls ist Sorge zu tragen, dass die Chlorotische vor dem Essen mindestens 20—30 Minuten sich zu Hause ruhig hinsetzt oder legt. Wenn sie abgehetzt und eilig von der Arbeit, von Besorgungen in der Stadt oder von Spaziergängen erst unmittelbar vor dem Mahle nach Hause kommt, so wird der Eintritt von Magenbeschwerden durch das Essen begünstigt.

Beim Mittagessen soll das Hauptgewicht auf den Genuss von reichlich Fleisch und frischem Gemüse gelegt werden. Von den übrigen Speisen, die auf den Tisch kommen, lasse man die Chlorotische nach Maassgabe ihres Appetits beliebig wählen. Wenn die Esslust gering ist, kann es notwendig sein, den Genuss von Suppe zu verbieten oder die Suppe erst nach dem Fleischgange zu verabfolgen. Da nach unserem Regime am Morgen wenig Flüssigkeit genommen wurde, ist der Durst meist beträchtlich. Die Patientin soll ihn aber erst gegen Ende der Mahlzeit befriedigen, weil sonst die Nahrungszufuhr leidet. Als Getränk diene Wasser oder, wenn dieses ärztlich geboten erscheint, Wasser mit Wein.

Dem Essen folgt abermals eine Ruhe in gestreckter Lage von dreiviertel bis eineinhalb Stunden Dauer. Bei Gegenwart von Magenbeschwerden

wird diese Zeit benutzt, um warme Umschläge auf den Leib zu machen (Priessnitz oder Kataplasmen).

Der Vesperimbiss bestehe entweder aus einer reichlichen Portion gekochten oder rohen Obstes mit Weissbrot, Zwieback oder einfachem Theegebäck, oder — wenn man das Obst vermeiden will — lässt man eine kleine Tasse Thee, Cacao mit Weissbrot, Toast, Zwieback, einfachem Theegebäck und Butter nehmen. Wo keine Neigung zur Säurebildung im Magen vorhanden, ist auch Honig und Fruchtgelée gestattet. Nach dieser kleinen Mahlzeit folgt ein Viertelliter Milch oder Milchrahmgemisch.

Das Abendessen soll möglichst einfach und reizlos sein. Die Grundlage bilde wenigstens viermal in der Woche eine dicke Suppe oder Brei aus Hafer, Gerste, Gries, Reis, Tapioka, Buchweizen u. dgl., bald mit Fleischbrühe und Butter, bald mit Milch und Butter bereitet. Auch andere leichte Mehlspeisen oder Mehleierspeisen können an die Stelle treten; dazu mehrere Male in der Woche gekochtes Obst. Wird die Esslust hierdurch nicht befriedigt, so wird Brot mit Butter, weichen Käsen, kaltem Fleisch oder sonstigen Kleinigkeiten aushelfen. An anderen Tagen mögen Eier, Eierspeisen oder auch Fleisch, Fische die Grundlage des Abendessens bilden. Bleibt die Nahrungsaufnahme am Abend unbefriedigend, so wird sie durch drei bis fünf Zehntelliter Milch, Dickmilch, Kefir ergänzt, die unmittelbar vor dem Schlafengehen unterzubringen sind. Wenn die Milch wegfällt, so empfiehlt sich nach dem Abendessen eine halbe Flasche gut ausgegohrenen Bieres.

Spätestens um 10 Uhr hat die Chlorotische das Bett aufzusuchen. Verlängerung des Tages bis in die tiefe Nacht hinein ist für alle Formen von Anämie schädlich.

Ob man neben den Vorschriften über die Einteilung des Tages und neben dem Hinweise auf die Qualität der zu wählenden Kost noch besondere Verordnungen über die Menge der einzelnen Speisen und Getränke hinzuzufügen hat, wird davon abhängen, ob man mit dem Ernährungszustand der Patientin, wie er am Anfang der Behandlung vorliegt und wie er sich in der Folge gestaltet, zufrieden sein darf oder nicht. Für gewöhnlich genügt es, die quantitativen Vorschriften auf die Einrichtung des ersten Frühstücks und auf die Menge der zu geniessenden Milch zu beschränken, wie ich es auch in dem vorstehenden Schema eingehalten habe. Ohne Zwang hierin noch weiter zu gehen und gleichsam jeden Bissen in den Mund wiegen zu lassen, ist nicht ratsam. Man würde nur das Krankheitsgefühl der Patientin steigern, und das ist vom pädagogischen Standpunkte aus möglichst zu meiden. Wo sich aber nach Maassgabe der Wage herausstellt, dass die Patientin, sich selbst überlassen, zu viel oder zu wenig geniesst, da soll man mit exacter Zumessung der Nahrung nicht lange warten.

Die genaue Durchführung der Verordnungen ist nicht immer möglich, weil viele Chlorotische nicht in der Lage sind, während der Cur ganz ihrer Gesundheit zu leben. Was hier geschildert wurde, stellt gleichsam das Ideal einer die Eisentherapie unterstützenden diätetischen Behandlung dar. Wenn das Ideal nicht erfüllbar ist, so muss doch an den principiell wichtigen Punkten festgehalten werden, und das sind: 1. die Art der Nahrungsverteilung; 2. starke Eiweisszufuhr im Allgemeinen; 3. reichliche Eiweisszufuhr in den frühen Morgenstunden im Besonderen.

Neue Ansprüche für die diätetische Behandlung ergeben sich — wenn wir von den eigentlichen Complicationen absehen — bei abnormer Magerkeit, bei Neigung zur Fettleibigkeit und bei starkem Hervortreten gastrischer Beschwerden. In allen diesen Fällen ist es meist notwendig, sehr genaue quantitative Vorschriften über Speise und Trank zu erlassen. Ernährungsschemata wage ich nicht aufzustellen, weil nur die strengste Individualisierung Erfolg verspricht. Einige allgemeine Bemerkungen sind aber notwendig.

8. Diät bei abnormer Magerkeit. Fast immer bestehen Appetitlosigkeit oder Magenbeschwerden; wäre dieses nicht der Fall, so würde es kaum zur Abmagerung gekommen sein. Häufig genügt es, die Patientinnen dem Einflusse einer neuen Umgebung und einer neuen, abwechslungsreichen Küche auszusetzen; sie fangen dann von selbst an, reichlicher zu essen, und nehmen bald an Gewicht zu. Dieser Erscheinung begegnet man ungemein häufig bei Chlorotischen, die in schlechtem Ernährungszustande die Krankenhäuser betreten; es sind keine besonderen Zulagen zur gewöhnlichen Krankenhauskost nötig, um in zwei bis drei Wochen das Körpergewicht um mehrere Kilo zu steigern (cf. S. 106). In vielen anderen Fällen kommt man mit so einfachen Mitteln nicht aus; es bedarf einer systematischen Aufffütterung. Die Nahrung muss dann so gewählt werden, dass der Magen nicht stark belastet wird; sie muss also kleines Volum mit hohem Nährwert vereinen. Man erreicht dieses am besten durch Häufung von leichtverdaulichen Fetten (Rahm, Butter, Sesamöl, Leberthran). Die Eiweisszufuhr braucht nicht über die gewöhnliche Menge von 100—110 *gr* am Tage hinausgehen. Die Eigenschaft der Kohlenhydrate und der Gemüse, einer starken Beladung mit Fetten zugänglich zu sein, ist möglichst auszunützen. Die Kohlenhydrate in den Vordergrund zu stellen, halte ich nicht für zweckmässig, sie sollen nur zur Aushilfe herangezogen werden; der Schwerpunkt darf nicht auf ihnen ruhen. Häufig ist die Zahl der Mahlzeiten zu vermehren, am besten durch Zugabe von Milch am frühen Morgen vor dem Aufstehen (etwa eine Stunde vor dem ersten Frühstück) und am späten Abend vor dem Schlafengehen. Wichtig ist der Gebrauch von Alkohol.

9. Diät bei Neigung zur Fettsucht und Wasserretention. Eine eigentliche Entfettungscur während bestehender Chlorose vorzunehmen, ist nicht ratsam, wie man überhaupt bei jugendlichen Individuen mit Entfettungscuren sehr vorsichtig sein muss. Mit der Einleitung von Entfettungscuren wartet man lieber, bis die Chlorose geheilt ist. Inzwischen ist Sorge zu tragen, dass die Nahrung nicht weitere Fettansammlung bedinge. Nur die sorgfältigsten Erhebungen über die bisherige Diät können dafür Anhaltspunkte geben. Meist wird man finden, dass die Nahrung allzu reichlich war (häufig in Folge unsinnig grosser Mengen von Milch!). Nur der Ueberschuss soll beschnitten werden; man richte die Kost so ein, dass etwa 30—34 Calorien auf das Körperkilo entfallen, dann wird bei den jungen Mädchen erheblicher Fettverlust ebenso sicher wie erhebliche Fettneubildung vermieden.

Bei den zur Fettleibigkeit neigenden Chlorotischen kommt aber noch ein anderer sehr wichtiger Gesichtspunkt in Frage. Mit dem Fettansatze verbindet sich nämlich bei fast allen anämischen Personen und insbesondere bei den Chlorotischen abnorme Wasseransammlung in den Geweben (cf. S. 65 und 120). Trotz vortrefflicher Leistungsfähigkeit der Nieren sehen die Patientinnen gedunsen aus und neigen zu Oedemen. Die Gewebe sind wasserreich, nicht wegen Insufficienz der Nieren, sondern weil das Wasser im Blute, vor allem aber in den Geweben selbst zurückbehalten wird. Chemische Untersuchungen der Gewebe existieren freilich nicht, aber das Resultat einer wasserbeschränkenden Cur spricht deutlich genug. Meist sind es Mädchen, die bis dahin sehr viel Milch genossen und dem entsprechend sehr reichlichen und dünnen Harn entleerten (cf. S. 174).

Ich halte es nun in solchen Fällen für eine der wichtigsten therapeutischen Aufgaben, den Körper zu entwässern; der überreiche Wassergehalt der Gewebe ist der Heilung hinderlich und arbeitet dem günstigen Einfluss der Eisentherapie entgegen. Nach vollzogener Entwässerung sah ich Chlorosen in kurzer Zeit verschwinden, die vorher einer energischen Eisenbehandlung widerstanden hatten. Ich bin sehr geneigt, den günstigen Erfolg der Schwitzcuren (cf. S. 168) mit den Erfolgen der wasserbeschränkenden Diät in Parallele zu setzen.

Wie bedeutend die Wasseransammlung in den Geweben sein kann, ohne dass eigentliche Oedeme sie anzeigen, lehrt die Wage. Wenn man bei fettleibig und gedunsen aussehenden Chlorotischen die Wassermenge auf etwa 1200 cm^3 beschränkt (abgesehen von dem Wasser in festen Speisen), so sinkt das Körpergewicht sehr schnell; die Harnmenge bleibt gross oder steigt sogar, ähnlich wie Oertel dies von Austrocknungscuren bei ödematösen Herzkranken beschrieben hat. Die Gewichtsverluste sind ausschliesslich auf das Gewebewasser zu beziehen, denn ich setze

voraus, dass die Menge der oxydationsfähigen Nahrung dem Bedarf entsprach, so dass kein Fett eingeschmolzen werden konnte. Die Gewichtsverluste, die ich beobachtete, schwankten zwischen 4 und 8 *kg* innerhalb zwei bis drei Wochen. Fast ausnahmslos haben sich inzwischen — auch ohne gleichzeitige Eisentherapie — allerhand Beschwerden zurückgebildet, vor allem der Luftmangel, das Herzklopfen und das Ermüdungsgefühl.

10. Diät bei gastrischen Beschwerden. Wo Magenbeschwerden in den Vordergrund treten, müssen die diätetischen Vorschriften in erster Linie auf sie Rücksicht nehmen. Ich stimme zwar mit v. Niemeyer, Immermann und anderen darin überein, dass die Magenbeschwerden keine Contraindication für Eisenbehandlung bilden, aber ich gehe nicht so weit, in derartigen Fällen die Magenbeschwerden gering zu achten und die Heilung der Chlorose einschliesslich der gastrischen Erscheinungen nur vom Eisen zu erwarten. Es ist mir auf Grund ausgedehnter Erfahrung kein Zweifel, dass die Ernährungsstörungen, die aus Vernachlässigung der Magenbeschwerden entspringen, der Heilung der Chlorose entgegenarbeiten, und dass umgekehrt die sorgfältige Anschmiegung der Diät an die jeweilige Leistungsfähigkeit der Verdauungswerkzeuge die Heilung nachdrücklich unterstützt.

Die subjectiven Beschwerden sind bei Chlorotischen meist erheblicher, als man nach dem objectiven Verhalten des Magens und der Magenverdauung erwarten sollte. Dass aber thatsächlich am und im Magen pathologische Processe sich abspielen, beweisen die häufige Superacidität, die seltenere Subacidität, ferner die Atonie, die sich bis zur Magenerweiterung steigern kann.

In Folge der Magenbeschwerden ist die Nahrungsaufnahme verringert, und eine gewisse Abmagerung bleibt nicht aus. Im wesentlichen kommen jene therapeutischen Gesichtspunkte in Betracht, die schon bei der diätetischen Behandlung abnormer Magerkeit besprochen wurden, doch muss wegen der Empfindlichkeit des Magens gegen stärkere Belastung die Verteilung und Aufsplitterung der Mahlzeiten noch weiter getrieben werden. Ich fand es in schweren Fällen immer zweckmässig, eine streng geregelte zweistündliche Ernährung durchzuführen, so dass von Morgens 8 bis Abends 10 Uhr acht kleine Einzelmahlzeiten genommen werden. Besonders wichtig erschien mir zur Schonung des Magens die Trennung der festen und der flüssigen Speisen; diesem Principe zufolge wird abwechselnd eine rein flüssige Kost und eine mehr feste Nahrung gereicht. Die Menge der flüssigen Kost soll $^1/_4$ *l* (pro Portion), die Menge der zwischenliegenden festen Nahrung soll 100 *gr* nicht übersteigen. Um möglichst hohe Nährwerte bei kleinem Volum zu erzielen, wird von Rahm und Butter auf das reichlichste Gebrauch gemacht. Viele Patientinnen, die bis dahin wegen heftiger Magenbeschwerden auf magerste Kost gesetzt waren,

erhielten auf diese Weise täglich gegen 150 *gr* Fett, vertrugen dasselbe ausgezeichnet, nahmen schnell an Körpergewicht zu und verloren ihre Magenbeschwerden in kurzer Zeit. Ich habe schon oft darauf hingewiesen, dass die leichtverdaulichen Fette mit Unrecht vom Tische der Magenkranken verbannt werden; sie bei Magenstörungen auszuschliessen, die offenbar secundären Charakters sind (wie bei der Chlorose), halte ich für einen verhängnisvollen Kunstfehler, der den Kräfte- und Ernährungszustand der Patienten auf das ärgste gefährdet.

Arzneiliche Therapie (abgesehen vom Eisen) ist meist überflüssig. Doch lässt sich nicht leugnen, dass manchmal Salzsäure (20 Minuten vor dem Essen) den Appetit steigert und die Nahrungszufuhr erleichtert. Ich habe diesen Erfolg der Salzsäure auch bei Patientinnen gesehen, die in der Verdauungsperiode an Hyperchlorhydrie litten; nach dem Essen Salzsäure zu reichen, hat natürlich nur dann einen Sinn, wenn die Salzsäureabscheidung vermindert ist. — Häufiger noch als Salzsäure wird Extr. Strychni in Verbindung mit Extr. Bellad. gute Dienste leisten. Das erstere ist eines der besten Mittel, um die Atonie des Magens (in leichteren Graden derselben) zu bekämpfen, das letztere stumpft die Hyperästhesie des Magens ab, und zwar in viel höherem und unschädlicherem Maasse als Opiate. Beides wird, in Lösung oder in Pillen, vor dem Essen verabfolgt, etwa drei- bis viermal am Tage. Von den Pillen darf immer nur eine kleine Menge auf einmal verschrieben werden, denn nur frisch bereitete weiche Pillen sind erlaubt.

Sowohl bei Hyperchlorhydrie, als namentlich bei schon vorhandener Atonie können gelegentlich Magenausspülungen vorgenommen werden; doch verspreche man sich nicht allzuviel Erfolg von ihnen. Erheblichen Nutzen bringen sie nur, wenn die Speisen ungebührlich lange im Magen verweilen. Die beste Zeit für die Ausspülung ist der Abend, etwa 7 Uhr; um 8 Uhr wird dann eine kleine Portion Brei und um 10 Uhr $^1/_4$ *l* Milch oder Rahm genommen.

11. Therapie bei Obstipation. Wenn irgend möglich, verzichte man auf besondere, gegen die Verstopfung gerichtete Maassnahmen. Eine vernünftige, den Ansprüchen des Einzelfalles sich anschmiegende Diät und Lebensweise bringt die Stuhlverhältnisse ohne weiteres in Ordnung. Hierauf wirkt insbesondere die reichliche Einstellung von Gemüsen und Früchten (cf. oben, S. 175). Wenn durch unzweckmässige Diät in der Vergangenheit schon so viel verdorben ist, dass trotz der Neuordnung die Stuhlträgheit andauert, so greife man zu leichten Abführmitteln. Am meisten eignen sich Stoffe, die am Abend vor dem Schlafengehen genommen werden und bis zum nächsten Morgen Stuhlgang bringen (Tamarinden, abführende Thees, Curella'sches Brustpulver, Hufeland'sches Kinderpulver, Rhabarberpulver mit Beigabe von Alkali). In der Praxis

wird häufig in erster Stelle zu Klystieren gegriffen, weil die Klystiere als das unschuldigste Mittel zur Erleichterung des Stuhlgangs gelten. Wie diese Meinung eigentlich entstanden ist, wird man jetzt kaum mehr feststellen können; jedenfalls ist sie falsch, und das Gegenteil ist richtig. Bei der habituellen Obstipation der Chlorotischen wird die Behandlung mit Klystieren das Uebel alle Male künstlich grosszüchten.

Die Sorge für genügende Stuhlentleerung darf aber nicht in eine eigentlich laxierende Behandlung der Chlorose ausarten; an Stimmen, die eine solche Behandlung empfahlen, hat es freilich nicht gefehlt; man ging dabei von der Theorie aus, dass die Chlorose auf intestinalen Zersetzungen beruhe (cf. S. 82). Die gleiche Vorstellung hat andere dazu veranlasst, den Hauptnachdruck auf die „Desinfection des Darms" zu legen — eine Sisyphusarbeit! Creosot, Naphthalin, β-Naphtol, Thioform und viele andere Stoffe sind damit in die Reihe der Antichlorotica getreten (A. Pick,[274]) Ch. W. Townsand[275]) und andere); sie spielten eine Zeitlang, hier oder dort, eine gewisse Rolle. Ueber den Wirkungskreis und die Machtsphäre eines einzelnen Therapeuten hinaus haben sie aber keine Bedeutung erlangt.

b) Körperliche Bewegung.

Allgemeine Vorschriften über das Maass körperlicher Bewegung, das man Chlorotischen zumuten soll, lassen sich nicht aufstellen. Im grossen und ganzen war man früher mehr geneigt, die vorhandenen Kräfte möglichst anzuspannen, und man suchte in ausgiebiger Körperbewegung, namentlich im Freien, ein wichtiges Hilfsmittel zur Bekämpfung der Chlorose und zur Anregung der Blutneubildung. Neuerdings wird im Gegenteil viel Gewicht auf die äusserste Schonung der Kräfte gelegt und sogar auf den Vorteil langdauernder Bettruhe hingewiesen (Hayem,[276]) Nothnagel,[277]) M. Mendelsohn,[278]) Albu[279]) und andere; ferner die neueren Lehrbücher der inneren Medicin).

Es ist dringend davor zu warnen, sich in dieser Frage durch allgemeine, von der Zeitströmung abhängige Schlagworte führen zu lassen. Die Entscheidung soll nur von Fall zu Fall getroffen werden.

In schweren und mittelschweren Fällen wird man immer gut thun, die Behandlung mit völliger Bettruhe einzuleiten. Die Patientinnen sträuben sich oft dagegen; nach kurzer Zeit wird die Ruhe aber als grosse Wohlthat anerkannt; der stete, von manchen Chlorotischen schwer empfundene Kampf zwischen Wollen und Nichtkönnen fällt weg oder wird doch gemildert. Die Gemütsstimmung bessert sich, ernste Beschwerden weichen schnell; das Selbstvertrauen und das Vertrauen in die Wirksamkeit der ärztlichen Vorschriften kehren zurück; die Durchführung der diätetischen und arzneilichen Verordnungen wird erleichtert. Mit besonderer

derem Nachdruck wird man natürlich auf Bettruhe dringen, wenn schwere Complicationen vorliegen. Dass eine Patientin mit Thrombosen, mit Ulcus ventriculi, mit Herzerweiterung und Herzschwäche, mit häufigen und langdauernden amaurotischen Anfällen ins Bett gehöre, versteht sich von selbst; auch die Neigung zu Fussödemen, zu häufigen Schwindelanfällen und Ohnmachten heischen die gleiche Verordnung. Ueber die Dauer der Bettruhe muss der Erfolg entscheiden. Ich möchte nicht empfehlen, die Chlorotischen länger als unbedingt nötig im Bette zu lassen. In den gewöhnlichen Fällen, wo nur die Schwere der Gesamtkrankheit und nicht etwa die Gegenwart besonderer Complicationen zur Bettruhe auffordern, genügt in der Regel die Zeit von 2—3 Wochen; selten sind 4—5 Wochen und mehr notwendig. Natürlich soll der Uebergang von der Bettruhe zu reichlicher Bewegung sich allmählich vollziehen.

In leichteren Fällen, welche die Mehrzahl bilden, und in der Reconvalescenz aus schwerer Chlorose lässt man die Patientinnen mindestens einige Stunden am Tage ruhen. Doch sollen die Chlorotischen nicht etwa die Nacht in den Tag hinein verlängern und erst spät am Vormittage das Bett verlassen. Besser ist folgende Einteilung: man gebe der Patientin morgens im Bett zwischen 7 und 8 Uhr — je nach der Jahreszeit und der Gewohnheit des Hauses — ein Glas Milch (300—400 cm^3). Nach einer halben Stunde steht sie auf, kleidet sich an und nimmt mit den Familienangehörigen am Frühstück Teil (über die Zusammensetzung desselben cf. S. 173). Nach dem Frühstück legt sich die Patientin abermals hin, entweder in das Bett oder auf ein bequemes Sopha; die Erfahrung lehrt, dass viele dann wieder einschlafen. Die Ruhe möge circa eine Stunde betragen. — Eine zweite Ruhe wird für die Zeit nach dem Mittagessen angeordnet (cf. S. 177). Am Abend soll die Patientin zwei Stunden nach dem Abendessen, spätestens um 10 Uhr, das Bett aufsuchen. Diese Tageseinteilung empfiehlt sich überall da, wo Schonung der Kräfte geboten ist; sie sollte auch in den Badeorten innegehalten werden.

Man wende gegen das Gebot ausgiebiger Schonung nicht ein, sie sei unnötig, weil in zahlreichen Fällen die Chlorose auch ohne so weitgehende Maassregeln zur Heilung komme; hieran zweifelt ja niemand! Es kommt aber darauf an, dass der Arzt zunächst diejenigen Verordnungen ins Auge fasse, die am schnellsten und am sichersten zum Ziele führen. Leider verbieten es die Verhältnisse, jedesmal alles durchzuführen, was man für wünschenswert hält; so müssen z. B. gerade in Bezug auf das oben Erwähnte nicht selten Concessionen gemacht werden; man täusche sich aber nicht darüber, dass sich die Heilung der Chlorose verzögert, wenn die Körperkräfte nicht geschont werden, und wenn man die Chlorotische nach ihrem Belieben herumlaufen lässt. Den schla-

genden Beweis hierfür liefern die zahlreichen bleichsüchtigen Mädchen, die in öffentliche Krankenhäuser kommen. Wenige Tage der Bettruhe genügen, um das gesamte Krankheitsbild zu mildern und die unangenehmsten Beschwerden, wie Kopfschmerz, Schwindel, Ohnmachtsanwandlungen, Uebelkeit, Appetitlosigkeit etc., hinwegzunehmen.

Sobald die Chlorotische wieder über reichlichere Kräfte verfügt, in den leichten Fällen der Krankheit von vornherein, ist Muskelübung, namentlich Bewegung im Freien, am Platze. Nur warne man vor Uebertreibung, die den ganzen Erfolg der Cur in Frage stellen könnte. Wenn heute die jungen Damen mehr als früher angestrengten sportlichen Uebungen der verschiedensten Art zuneigen, so ist das gewiss vom allgemein-hygienischen Standpunkte aus freudig zu begrüssen. Das freie Spiel der Kräfte sollte aber nur in den Tagen voller Gesundheit sich entfalten; der schonungsbedürftigen Chlorotischen werde das Maass der Muskelanstrengung ebenso genau wie das Maass der Ruhe vom Arzte vorgeschrieben.

c) **Hydrotherapie.**

Die Zeitströmung ist der ausgedehnten Anwendung hydrotherapeutischer Maassregeln sehr zugeneigt. Von der Anregung, die nicht immer von zunftlicher Seite kam, sollte der Arzt auch bei der Behandlung Chlorotischer Gebrauch machen. Dies geschieht zum Nachteile der Kranken viel zu wenig, und dadurch rückt die Gefahr nahe, dass auch auf diesem Gebiete die Hydrotherapie vom Laienpublicum in einen gewissen Gegensatz zur wissenschaftlichen Medicin gebracht wird, während sie doch nur ein nützlicher Zweig derselben ist. Die eingehendere Berücksichtigung und Wertschätzung der Hydrotherapie von Seiten der praktischen Aerzte würde sicher verhindern, dass die Patienten, und nicht zum geringsten auch die Chlorotischen, vor übertriebenen und schädlichen Proceduren bewahrt werden, zu denen die Aerzte und Laien, welche Hydrotherapie als Specialität betreiben — mit einzelnen rühmlichen Ausnahmen — nur allzu geneigt sind.

1. Kalte Bäder und Douchen. Man vermeide bei Chlorose alle hydrotherapeutischen Maassnahmen, die viel Wärme entziehen. Dahin gehören Wannenbäder unter 32° C. und, mit gewissen Ausnahmen, auch die kalten Fluss- und Seebäder. Man kann die Flussbäder, beziehungsweise Schwimmbäder in leichteren Fällen gestatten, wenn die Wassertemperatur im Hochsommer 22° C. erreicht, und wenn gleichzeitig die Luft sehr warm ist. Bei Seebädern soll die Wasserwärme mindestens 20° C. betragen; auch hier ist hohe Temperatur der Luft Voraussetzung der Erlaubnis. Sowohl die Fluss- wie die Seebäder dürfen nicht länger als einige Minuten dauern. Dem Bade folge starkes Frottieren der Haut.

— Die Chlorotischen sind gegen kalte Bäder, die viel Wärme entziehen, sehr empfindlich; sie frösteln oft noch lange Zeit nach dem Bade, verlieren Appetit und Schlaf. In letzter Zeit haben namentlich Murri[25]) und O. Rosenbach[1]) vor den kalten Bädern eindringlich gewarnt; ich kann mich der Warnung nur anschliessen.[269])

Man vermeide ferner bei den Chlorotischen alle Wassercuren, die einen starken Shock mit sich bringen. Hierhin gehören kalte Ueberbrausungen und Uebergiessungen, ferner viele Arten der kalten Abreibungen. Sie steigern die nervöse Erregbarkeit der Patientinnen.

Zu empfehlen ist Folgendes:

2. Kalte Abreibungen in milder Form. Die beste Zeit ist der frühe Morgen, nachdem die Patientinnen im Bette ihre Milch getrunken haben. Die Abreibung erfolgt, ohne dass die Kranke das Bett verlässt. Zuerst kommt der Rücken an die Reihe; er wird mit einem nassen, rauhen Tuche (Temperatur circa 20° C.) ein paar Mal kräftig abgerieben; dann folgt sogleich starkes Frottieren mit einem rauhen Tuche, bis die Haut trocken, warm und roth geworden ist. Auf das nachträgliche Frottieren und auf die starke Reaction der Haut ist mehr Gewicht zu legen als auf die vorhergehende nasse Abreibung. Nachdem sich die Patientin zurückgelegt, folgt jetzt ein Arm und die entsprechende Seite der Brust, dann der andere Arm u. s. w. Jeder Teil des Körpers wird einzeln entblösst und, sobald die Abreibung vollendet, wieder zugedeckt. Nachdem der ganze Körper in dieser Weise zuerst nass und dann trocken abgerieben ist, bleibt die Patientin noch kurze Zeit im Bette.

Die Abreibungen, in dieser schonenden Form ausgeführt, sind das sicherste Mittel zur Beförderung der peripherischen Circulation; der günstige Einfluss auf die Empfindlichkeit gegen Kälte, auf den schnellen Wechsel zwischen Hitze und Frostgefühl ist unverkennbar; ebenso wird die Neigung zu Kopfweh, Herzklopfen und Gliederschmerzen dadurch bekämpft.

Für die Abreibungen eignen sich alle Chlorotischen; sie werden auch in schweren Fällen gut vertragen. In Krankenhäusern und zu Hause sollte man niemals von ihnen absehen. In Badeorten, wo die Patientinnen mehrere Male in der Woche Mineralbäder nehmen, braucht man gleichfalls nicht auf sie zu verzichten; zum mindesten lasse man sie an den Tagen vornehmen, wo das Vollbad ausfällt. Während der Menstruation hat — wenigstens an den ersten beiden Tagen — die Abreibung zu unterbleiben.

3. Warme Vollbäder, falls dieselben in der Wohnung genommen werden können, verordne man für zwei Tage in der Woche. Die Temperatur sei 34° C., die Dauer 10 Minuten. Nach dem Bad soll sich die Patientin ins Bett legen. Die beste Zeit für das häusliche warme Voll-

bad ist Nachmittags zwischen 5 und 6 Uhr. Die Patientin bleibt nach dem Bade bis zum Abendessen im Bette. Oft empfiehlt es sich, dem Badewasser Substanzen zuzusetzen, die eine leichte Reizwirkung auf die Haut ausüben. Dahin gehört Badesalz, Mutterlauge, Fichtennadelextract. Wo die häuslichen Verhältnisse das Baden nicht ermöglichen, verzichte man in einigermaassen schweren Fällen lieber auf dasselbe; wenn sich dem Bade nicht Bettruhe anschliesst, so folgt ihm leicht vielstündige Abspannung und Erschlaffung statt der erwarteten Anregung und Erfrischung.

4. Mineralbäder. Unter Mineralbädern verstehe ich hier die Bäder, in denen freie Kohlensäure in Blasen aufsteigt. Diese Eigenschaft haben sämtliche Eisensäuerlinge (z. B. in Schwalbach, Rippoldsau, Pyrmont, Driburg, St. Moriz etc.) und zahlreiche Soolquellen (z. B. Soden i. Th., Nauheim, Homburg, Kissingen, Marienquelle in Marienbad, Tarasp und viele andere). Man bereitet auch künstliche Kohlensäurebäder, doch hat man trotz grosser Fortschritte der Technik die Vollkommenheit der natürlichen Säuerlinge noch nicht erreicht.

Ich habe zunächst festzustellen, dass es bei allen Kohlensäuerlingen, die zu Badezwecken dienen, nur auf den Kohlensäuregehalt ankommt, und dass es für die Wirkung vollkommen gleichgültig ist, ob daneben kleine Mengen von Eisen oder von Kochsalz im Wasser sind. Wenn wir nur die Bäder zu berücksichtigen hätten, so könnten wir die Chlorotischen ebenso gut nach Soden und nach Nauheim, wie nach Schwalbach und nach Rippoldsau schicken (Hughes,[280]) E. Hirsch);[281]) doch ist uns, wie ich früher ausgeführt habe, mindestens ebenso viel an dem Genusse des frischen Stahlbrunnens gelegen (cf. S. 162).

Auf die Bedeutung der kohlensauren Bäder brauche ich nicht mehr einzugehen, nachdem das Wichtigste schon an anderer Stelle gesagt ist. Sie sind wegen ihrer vortrefflichen Wirkung auf das Allgemeinbefinden eines der brauchbarsten Hilfsmittel für die Behandlung Chlorotischer; sie haben in viel höherem Maasse als die gewöhnlichen Vollbäder und als die kohlensäurefreien Soolbäder die Eigenschaft, das Nervensystem anzuregen, ohne dass Erschlaffung folgt, und umgekehrt haben sie die Eigenschaft, dort zu beruhigen, wo eine übermässige Erregbarkeit vorliegt.

Die Anwendung der kohlensauren Mineralbäder ist fast in allen Fällen von Chlorose, wo der Kräftezustand Bäder überhaupt gestattet, indiciert. Vorsicht ist bei schweren Fällen geboten; da ist es nicht selten, dass die Patientin im Bade kurzathmig wird, Herzklopfen bekommt und sogar von Schwindel erfasst wird. Dies hängt mit dem Kohlensäuregehalte der über dem Wasser befindlichen Luft zusammen. Der Gesunde hat keine lästige Empfindung davon; die Chlorotische, die wegen verringerten Hämoglobingehaltes des Blutes Mühe hat, genügend Sauerstoff den Geweben zuzuführen, leidet unter dem höheren Kohlensäure-

gehalt der Athmungsluft; sie ist dann nicht nur in Gefahr, ohnmächtig zu werden — was übrigens ausserordentlich selten vorkommt — sondern bleibt noch stundenlang nach dem Bade in einem Zustande ängstlicher Aufregung. Man ist in den Badeorten bemüht, diesen Nachteilen durch Bedeckung der Wannen und durch gute Ventilation der Baderäume abzuhelfen. Doch lassen die technischen Einrichtungen an manchen Orten noch so viel zu wünschen übrig, dass selbst Patientinnen mit leichteren Graden von Chlorose die kohlensauren Mineralbäder nicht ohne Beschwerden gebrauchen können. Das sind Uebelstände, die wir um so mehr bedauern, je fester wir von dem Nutzen der Bäder überzeugt sind.

Ueber die Zahl der Bäder lässt sich nichts allgemein Giltiges sagen. Viele Aerzte pflegen ihre Patientinnen mit der Weisung in das Stahlbad zu senden, eine ganz bestimmte Anzahl von Bädern zu nehmen; die Kranken kommen gleichsam mit gebundener Marschroute in das Bad und schätzen sich unglücklich oder halten gar die ganze Cur für verfehlt, wenn aus diesem oder jenem Grunde die vorgesteckte Zahl der Bäder nicht erreicht wird. Ich halte derartige Weisungen für durchaus verwerflich; es lässt sich gar nicht vorher sagen, wie die Patientinnen die Bäder vertragen; selbst wenn sie bei einer früheren Cur schon Erfahrungen darüber gewonnen, können die Dinge das nächste Mal ganz anders liegen. Die kohlensauren Mineralbäder wirken so verschiedenartig auf die einzelnen Individuen und müssen, je nach ihrer Einwirkung auf den Körper, in Bezug auf Häufigkeit, Temperatur und Zeitdauer so sehr modificiert werden, dass die ärztliche Controle an Ort und Stelle nicht zu entbehren ist. Es ist eine im Interesse der Kranken zu beklagende Unsitte, wenn die Aerzte glauben, von der Heimat aus den Gang der Badecur leiten zu können, und dementsprechend die Patienten geradezu anweisen, den Badearzt zu umgehen.

In der Regel gestalten sich die Verhältnisse so, dass in der Woche 3 bis 4 Bäder genommen werden; mehr als 5 Bäder in der Woche sind seltene Ausnahmen. Die Dauer des Bades beträgt im Durchschnitt 12 bis 15 Minuten, die Temperatur 31—33° C. Nach dem Bade sollen die Chlorotischen sich ruhig hinlegen — im Gegensatze zu vielen anderen Kranken, die man nach der Verabfolgung von kohlensauren Mineralbädern einen halbstündigen Spaziergang machen lässt.

Neuerdings werden bei Chlorose auch die Eisenmoorbäder empfohlen, und es ist ein heisses Bestreben der Curverwaltungen in Stahlbädern geworden, auch über Moorbäder zu verfügen; ich habe nicht den Eindruck, als ob diese Bestrebungen, soweit sie die Behandlung der Chlorose ins Auge fassen, Lob verdienen. Bei Complicationen verschiedener Art, z. B. bei Krankheiten der Sexualorgane oder bei hartnäckigen Muskelschmerzen mit Neuralgien, mögen die Moorbäder recht nützlich sein; für die nichtcomplicierte Chlorose reichen die Stahlbäder vollkommen aus.

Weiteres über Bade- und Brunnencuren cf. S. 160.

5. Schwitzbäder oder andere diaphoretische Curen kamen bei Chlorose zuerst im Anschluss an Blutentziehungen zur Anwendung. Dyes,[263]) Wilhelmi,[264]) Scholz[265]) und Schubert[266]) sehen in den starken Schweissausbrüchen, die man nach dem Aderlasse durch Einpackungen etc. leicht hervorrufen kann, sogar den Hauptgewinn der Blutentziehungen. Ohne Beihilfe des Aderlasses scheint Scholz zuerst von dem diaphoretischen Verfahren bei Chlorose systematischen Gebrauch gemacht zu haben. Weitere Empfehlungen wurden den Schwitzcuren von Könne[282]) und von Dehio,[283]) mit gewissen Einschränkungen auch von Nonne[268]) und P. Schmidt zu Teil. Sehr absprechend lauten die Aeusserungen von Lenhartz[284]) und O. Rosenbach.[1])

Ich habe über Schwitzcuren bei Chlorose zu wenig eigene Erfahrungen, um sie hier mit in die Wagschale werfen zu können. Aus den Berichten der Autoren scheint mir mit Sicherheit hervorzugehen, dass die Schwitzcuren zum mindesten nicht schaden. In sehr vielen Fällen sind unter Anwendung von Schwitzcuren vortreffliche Erfolge erzielt. Man benützte das sogenannte Schwitzbett oder ähnliche Einrichtungen, andere Male den unter dem Namen „Phönix“ bekannten Apparat; auch heisse Bäder mit nachfolgenden Einpackungen sind empfohlen. Nach Beendigung des Schwitzens lässt Dehio den Körper mit warmen, trockenen Tüchern frottieren.

Welchen Teil an den Erfolgen die Schwitzcur selbst habe, und welcher Anteil begleitenden Nebenumständen (Bettruhe, Eisenbehandlung, Aderlass etc.) zufalle, lässt sich kaum feststellen. Ich betrachte die ganze Frage noch nicht für abgeschlossen.

Ebenso wenig wird man die Frage für erledigt halten, wie eigentlich die Heilwirkung der Schwitzcuren bei Chlorose zu deuten sei. Man neigt in erster Stelle dem Gedanken zu, dass mit dem Schweisse schädliche Stoffe aus dem Körper entfernt würden (Könne); irgend ein Beweis liegt aber nicht vor. Ich möchte zur Erwägung stellen, ob nicht die Entwässerung der Gewebe eine Rolle spiele. An anderer Stelle wurde schon hervorgehoben, dass manche Chlorotische zu viel Wasser in den Geweben ansammeln, und dass es wünschenswert sei, diesen Ueberschuss zu entfernen. Wir würden die Schwitzcuren dann in eine Linie mit den Durstcuren zu stellen haben (cf. S. 180). Die Theorien sind aber einstweilen Nebensache; das Wichtigste ist, weitere praktische Erfahrungen zu sammeln.

d) Sexuelles Leben.

Man hat die Frage aufgeworfen, ob die Erkrankung an Chlorose besondere Ansprüche an die Gestaltung des Geschlechtslebens stelle. Im grossen und ganzen kann man die Frage rundweg verneinen.

Der einzige wichtige Punkt ist der, ob den chlorotischen Mädchen das Heiraten zu gestatten sei oder nicht. Die Praxis hat die Entscheidung längst getroffen: in allen leichteren Fällen von Chlorose denkt kein Mensch daran, die Heirat zu untersagen, und mit einem gewissen Rechte wird sogar behauptet, dass das mit der Ehe beginnende regelmässige Geschlechtsleben die Chlorose beseitigen helfe. Diese Erfahrung stimmt zu der vorgetragenen Theorie, nach welcher die Stoffwechselvorgänge in den Ovarien für die Entstehung der Chlorose von Bedeutung sind. Mit der Eröffnung des Geschlechtslebens, von seinen Anfängen bis zu Schwangerschaft, Wochenbett und Lactation treten Erregungen an die Keimdrüsen heran, die ihnen vorher fremd waren, und die, wie wir vermuten dürfen, einen mächtigen Einfluss auf den Stoffwechsel dieser Organe ausüben. Nach unserer Theorie muss hiervon auch die Blutbildung Vorteil ziehen (cf. S. 18).

Bei schwereren Fällen von Chlorose ist es dagegen besser, die Heirat hinauszuzögern, bis die Krankheit überwunden ist. Wir würden dem früher vertretenen Grundsatze, dass die Chlorotische der Schonung bedürfe, zuwider handeln, wenn wir sie den Anstrengungen des jungen Ehelebens und eines jungen Haushaltes auslieferten. Nur ausnahmsweise darf hiervon die Rede sein. In Wirklichkeit kommt es gar nicht selten vor, dass junge Mädchen, während sie noch in erheblichem Maasse bleichsüchtig sind, oder nachdem sie erst vor kurzem sich von dem Schlimmsten erholten, in die Ehe treten. Die Nachteile bleiben nicht aus, sehr häufig kommt ein schwerer Rückfall, der die junge Frau sofort im ersten Jahre der Ehe auf das Krankenlager wirft; Aborte, Endometritis, Hysterie harren im Gefolge. Der geschlechtliche Verkehr schadet in diesen Fällen mehr als er nützt: so lange die Chlorose besteht, ist die Frau in geschlechtlicher Beziehung weniger genussfähig und leidet oft schwer unter den Ansprüchen, die an sie herantreten; hierin ist eine Quelle für nervöse Störungen der verschiedensten Art gegeben, die aus der chlorotischen jungen Frau nur gar zu oft eine Hysterische machen.

Die Chlorose kann also unter gewissen Umständen den Aufschub der Ehe nötig machen; ein eigentliches Ehehindernis ist aber die echte Chlorose nicht. Sie würde es sein, wenn man sicher wüsste, dass das chlorotische Mädchen dauernd steril bleibt. Bei manchen Personen — im allgemeinen sogar verhältnismässig oft — kommt freilich Chlorose neben einer Hypoplasie der Genitalien vor, die so hochgradig sein kann, dass an Befruchtung und Fortpflanzung nicht zu denken ist. In diesen Fällen ist aber die Hypoplasie der Genitalien und nicht die Chlorose Ursache der Sterilität.

Ob die Genitalien der Chlorotischen sich in einem hoffnungslos unentwickelten Zustande befinden und damit ein Ehehindernis abgeben,

müsste die objective Untersuchung entscheiden, die aber nach Lage der Dinge nur in den seltensten Fällen vor der Ehe stattfindet.

C) Symptomatische Behandlung.

Nachdem die Allgemeinbehandlung der Chlorose besprochen, bleibt uns noch übrig, der besonderen Ansprüche zu gedenken, die durch das Vorherrschen gewisser einzelner Symptome an die Therapie gestellt werden. Einiges, was hierauf Bezug hat, ist schon früher mitgeteilt, z. B. die Behandlung bei Complicationen mit ernsteren Magenstörungen, mit Stuhlträgheit, mit einigen Hautkrankheiten u. a.

1. Kopfschmerzen. Gewöhnlich bedarf der Kopfschmerz der Chlorotischen keiner besonderen Behandlung; die Therapie fällt mit dem zusammen, was gegen die Krankheit im allgemeinen verordnet wird. Manchmal stehen die Kopfschmerzen aber so sehr im Vordergrund und sind von solcher Heftigkeit und Hartnäckigkeit, dass man in erster Stelle auf ihre Beseitigung Bedacht nehmen muss.

Medicamente gebrauche man so wenig als möglich; nur dann, wenn schon mit so einfachen Mitteln wie Baldrian, Pfefferminz etc. Erfolg erzielt wird. Die Wirksamkeit der stärkeren Arzneistoffe, z. B. Antipyrin, Phenacetin, Salipyrin, Antifebrin u. s. w. erschöpft sich sehr bald; Arzt und Patientin kommen durch sie leicht auf die schiefe Ebene, zu immer stärkeren Dosen zu greifen und in schnellem Wechsel alte, neue und neueste Arzneimittel auf den Körper einwirken zu lassen — fast immer nur mit halbem Erfolge. Die Antinervina und Antineuralgica sind nur dort am Platze, wo es sich um die intermittierende, anfallsweise auftretende Form des Kopfschmerzes handelt; da helfen sie freilich so schnell und sicher, dass es grausam erscheint, sich ihrer nicht zur Abkürzung des Anfalls zu bedienen. Bei der viel schlimmeren Form des anhaltenden, dumpfen, betäubenden Kopfschmerzes sollte man sie aber immer vermeiden.

Die niemals versagende Behandlung des anhaltenden Kopfschmerzes besteht in dauernder Bettruhe. Schon nach wenigen Tagen tritt erhebliche Besserung ein, nach längstens einer Woche sind die Kopfschmerzen verschwunden. Selbstverständlich soll die Bettruhende mit jeder aufregenden Gesellschaft und Unterhaltung verschont werden. Im Anfang beschränken sich die Maassnahmen auf reichliche Ernährung, wobei man am besten zur zweistündlichen Nahrungszufuhr greift; daneben wird Eisen oder Eisen mit Arsenik gegeben. Alkohol wird vermieden. Sobald das Schlimmste überwunden, ist eine milde hydriatrische Therapie am Platze, z. B. kühle Abreibungen und lauwarme Bäder; im Anfange würde dies leicht Verschlimmerung zur Folge haben.

Ich darf nicht unerwähnt lassen, dass neuerdings gegen die starken Kopfschmerzen der Chlorotischen die Lumbalpunction empfohlen wurde (Lenhartz);[285]) auch rühmen die Freunde des Aderlasses, wie vortrefflich sich die Blutentziehungen in solchen Fällen bewähren.

2. Neuralgien. Für die Neuralgien der Chlorotischen stelle ich genau dieselben Regeln auf, wie für die Behandlung des Kopfschmerzes. Bei intermittierenden Neuralgien, mögen sie in diesem oder in jenem Nervengebiete localisiert sein, ist die Anwendung der alten und neuen Antineuralgica nicht nur erlaubt, sondern wegen ihrer prompten Wirkung sogar geboten; der Nachteil, den der Körper durch Einverleibung jener Substanzen in kleinen Mengen davonträgt, steht in gar keinem Verhältnisse zu dem grossen Gewinn, der sich aus einer schnellen Beseitigung des Anfalls ergiebt. Nur das Morphium sollte vermieden werden.

Bei den viel häufigeren neuralgischen Schmerzen, die nicht in wohl abgegrenzten Anfällen auftreten, bewährt sich am meisten die Bettruhe; daneben energische Behandlung mit Eisen und namentlich mit Arsen. Zur Unterstützung sind ferner feuchte Einpackungen, auch heisse Bäder mit nachfolgendem Schwitzen anzuraten. Schliesslich ist des ausgezeichneten Erfolges zu gedenken, den man durch die Verordnung von Moorbädern oder in anderen Fällen durch einen längeren Aufenthalt im Höhenklima, z. B. in St. Moriz, erzielt.

Von der bei manchen noch in hohen Ehren stehenden Elektrotherapie sieht man nur selten nachhaltige Wirkung.

Eine besondere Stellung nimmt die Intercostalneuralgie der Chlorotischen ein; ich verweise auf früher Gesagtes (S. 71). Als Curiosum sei mitgeteilt, dass mir jüngst eine Chlorotische, die schon seit längerer Zeit an einer offenbar hysterischen linksseitigen Intercostalneuralgie litt, erzählte, die Neuralgie sei vollständig geheilt, seitdem ihr Rumpf mit Röntgenstrahlen durchleuchtet worden.

3. Ohnmachtsanwandlungen. Wenn Ohnmachten und Schwindel bei einer Chlorotischen häufig auftreten, so bestehe man auf der Forderung vollkommener Bettruhe. Auch hier wird der günstige Erfolg nicht lange auf sich warten lassen. Wo man auf dauernde Bettruhe glaubt verzichten zu können, oder wo äussere Rücksichten ihrer Anwendung im Wege stehen, wird durch streng geregelte Nahrungszufuhr am meisten erreicht; namentlich bewährt sich hier das von mir empfohlene Fleischfrühstück und weiterhin eine zweistündliche Ernährung. Mässige Mengen von Wein, in kleinen Gaben über den Tag verteilt, sind wichtige Hilfsmittel.

Der einzelne Anfall lässt sich oft durch sofortige flache Lagerung des Körpers abschneiden. Zur Unterstützung dienen einige Tropfen ätherischer Flüssigkeit. Ich möchte nicht unterlassen, hier auf die Vorzüge des Essigäthers hinzuweisen, der nicht nur bei den Ohnmachtsanwandlungen

der Chlorotischen, sondern auch bei den viel ernsteren Anfällen von Schwindel, Beängstigung und Asthma der Herzkranken und der Nephritiker den gewöhnlichen Schwefeläther an Wirksamkeit bedeutend übertrifft. Ich habe kleine, mit 0·20—0·25 *gr* Aeth. acet. angefüllte Gelatinekapseln anfertigen lassen (Rosenapotheke, Frankfurt a. M.); dieselben sind bequem zu transportieren und werden von den Patientinnen je nach Bedarf genommen. In der Regel genügt eine Kapsel, um die Ohnmachtsanwandlung niederzukämpfen.

Wenn der Anfall nicht verhütet wird, und wenn die Ohnmacht zum Ausbruch kommt, wird nach bekannten Grundsätzen gehandelt: Rückenlage mit Hochlagerung der Beine, Lockerung der Kleider, insbesondere des Mieders, Frottierungen der Brust, Einreibungen der Stirn mit kölnischem Wasser oder mit anderen ätherisch-spirituösen Flüssigkeiten etc. Eingreifendere Maassregeln, z. B. Kampfer- oder Aetherinjectionen sind äusserst selten notwendig.

4. Hautausschläge, soweit sie von der Chlorose abhängen, weichen in den meisten Fällen der combinierten Behandlung mit Eisen und Arsen (cf. S. 100). Einzelne Formen sind aber ausserordentlich hartnäckig, vor allem die Acne. Sie kommt mit Vorliebe bei Chlorotischen vor, die im Alter zwischen 16 und 18 Jahren stehen. Auf die schnelle Beseitigung der entstellenden Krankheit wird von den Patientinnen mit Recht grosses Gewicht gelegt.

Neben dem Eisen und Arsen, die immer nur periodenweise heranzuziehen sind (cf. S. 165), empfiehlt sich hier energische Behandlung durch heisse Bäder mit nachfolgendem Schwitzen. Die Nahrung soll reich an Vegetabilien sein; man kann sogar, wenn es der Zustand der Verdauungsorgane gestattet, auf einige Wochen zu rein vegetabilischer Kost übergehen. Daneben versäume man nicht, dem Körper grosse Mengen von Kochsalz zuzuführen, eine der wesentlichsten Voraussetzungen für das Gelingen und die Unschädlichkeit vegetarischer Curen. Für regelmässige Stuhlentleerung muss peinlichst Sorge getragen werden.

Schnelle Erfolge sind bei Bekämpfung der chlorotischen Acne niemals zu erwarten. Mit einiger Geduld führen die hier vorgeschlagenen Maassregeln aber sicher zum Ziele.

Literatur.

1. Grössere Abhandlungen über Chlorose.
   Immermann in v. Ziemssen's Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie, Bd. 13, 2. Hälfte, p. 275—349, 2. Aufl. 1879. Hier ist die wichtigste frühere Literatur zusammengestellt.
   Eichhorst, Art. Chlorose in Eulenburg's Realencyklopädie, 3. Aufl., Bd. 4.
   O. Rosenbach, Die Entstehung und hygienische Behandlung der Bleichsucht. Leipzig 1893.
   Hayem, Du sang et de ses altérations anatomiques. Paris 1889, p. 614—763.
   Ch. Luzet, La Chlorose. Paris 1892 (Rueff & Co.).
   Virchow, Ueber Chlorose und die damit zusammenhängenden Anomalien im Gefässapparate. Berlin 1872 (A. Hirschwald).
   Bunge und Quincke, Ueber die Eisentherapie. — Referate auf dem XIII. Congress für inn. Med. 1895. Verhandlungen p. 133—193.
2. Immermann, Hayem, Eichhorst, Luzet cf. Literatur Nr. 1.
   Niemeyer, Specielle Pathologie und Therapie. 9. Aufl. Berlin 1879.
   Jürgensen, Specielle Pathologie und Therapie. 3. Aufl. Leipzig 1894.
   Liebermeister, Specielle Pathologie und Therapie. Leipzig 1886.
   Hoffmann, Constitutionskrankheiten. Stuttgart 1893.
   Sée, Die Lehre vom Stoffwechsel. Leipzig 1888.
3. Ossent, Ueber Aetiologie der Chlorose. Diss. Leipzig 1892.
4. Hayem, l. c., Literatur Nr. 1, p. 747.
5. Rieder, Bemerkungen über das tardive Auftreten der Chlorose. Münchn. med. Woch. 1893, p. 225.
6. Hayem, l. c., Literatur Nr. 1, p. 655.
7. Harris, citiert nach Ossent, Literatur Nr. 3.
8. R. Stockman, A Summary of 63 cases of chlorosis. Edinb. Med. Journ. Nov. 1895.
9. Stieda, Chlorose und Entwicklungsstörungen. Zeitschr. für Geburtshilfe u. Gynäkologie XXXII, 60. 1895.
10. Trousseau, Medicinische Klinik des Hôtel de Dieu. Würzburg 1868. III, p. 405.
11. Dunin, Ueber anämische Zustände. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge. N. F. Nr. 135. 1895.
12. Meinert, Zur Aetiologie der Chlorose. Sep.-Abdr. aus den Verhandl. der X. Versammlung der Gesellsch. für Kinderheilkunde in Nürnberg 1893. Wiesbaden 1894.
13. Beneke, Grundlinien der Pathologie des Stoffwechsels. p. 400 ff. 1874.
14. Zander, Zur Lehre von der Aetiologie, Pathogenie und Therapie der Chlorose. Virchow's Archiv, Bd. 84, p. 177. 1881.
15. Lloyd Jones, Preliminary Report on the Causes of Chlorosis. Brit. med. Journ. 1893. II. 670.

16. Lapique, Sur la quantité du fer etc. Soc. de Biologie 19. Jan. 1895.
17. Winternitz, Untersuchungen über das Blut neugeborener Thiere. Zeitschr. für physiol. Chemie XXII, 449. 1896.
18. Couturier, Des rapports de la chlorose avec la dilatation de l'éstomac. Thèse de Paris 1888.
19. Sir A. Clark, Observations on the anaemia or chlorosis of girls. Lancet 1887. II, 1003.
20. Duclos, De l'origine intestinale de la chlorose. Rev. gén. de clin. et thér. 1877, 6. Oct. (nach Referat).
21. Nothnagel, Ueber Chlorose. Wiener med. Presse 1891, Nr. 51.
22. Forchheimer, The intestinal origine of chlorosis. Americ. Journ. of med. scienc. 1893, July, p. 8.
23. Boudu, Essai sur une théorie pathogénique de la chlorose. Thèse de Toulouse 1896.
24. Reinert, Beiträge zur Pathologie des Blutes. Münchn. med. Woch. 1895, Nr. 14.
25. Murri, Pathogénie de la chlorose. Sém. méd. 1894, p. 162. — L'azione del freddo nelle chlorotiche; Il Policlinico 1894, fasc. 5.
26. v. Hösslin, Ueber Hämatin- und Eisenausscheidung bei Chlorose. Münchn. med. Woch. 1890, Nr. 14.
27. Stockman, Observations on the causes and treatment of chlorosis. Brit. med. Journ. 14. Dec. 1895.
28. Clément, Hypertrophie de la rate dans la chlorose. Acad. de méd. 17 Apr. 1894.
29. Charrin, La chlorose. Gaz. hebd. 1896, Nr. 1.
30. E. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Berlin 1896.
31. R. v. Limbeck, Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes. 2. Aufl. Jena 1896.
32. J. Duncan, Beiträge zur Pathologie und Therapie der Chlorose. Sitzungsber. der k. k. Akad. d. Wissensch. in Wien, Bd. 55, Abth. II, p. 516. 1867.
33. v. Noorden, Beiträge zur quantitativen Spectralanalyse, insbesondere zu derjenigen des Blutes. Zeitschr. für phys. Chemie IV, 9. 1880.
34. Otto, Untersuchungen über die Blutkörperchenzahl und den Hämoglobingehalt des Blutes. Pflüger's Archiv XXXVI, 57. 1885.
35. S. Laache, Die Anämie. Christiania 1883, p. 28.
36. O. Leichtenstern, Untersuchungen über den Hämoglobulingehalt des Blutes. Leipzig 1878, p. 96 ff.
37. Hayem, Recherches sur l'anatomie normale et pathologie du sang. Paris 1878. — Die Zahlen sind nach dem Bericht von Laache (p. 89 seiner Monographie) citiert.
38. Malassez, Sur la richesse en hémoglobine des globules rouges du sang. Arch. de Physiol. 1877, p. 652.
39. Gräber, Zur klinischen Diagnostik der Blutkrankheiten. Leipzig 1888 (Münchn. Habilitationsschrift).
40. Oppenheimer, Ueber die praktische Bedeutung der Blutuntersuchung. Deutsche med. Woch. 1889, p. 859, 880, 904.
41. Reinert, Die Zählung der Blutkörperchen. Leipzig 1891, p. 140 ff.
42. v. Limbeck, Literatur Nr. 31, p. 305.
43. A. Maucher, Ueber die Anzahl der rothen Blutkörperchen bei Chlorose. Dissert. Bonn 1889.
44. Eichhorst, Literatur Nr. 1, p. 527.
45. R. Schmaltz, Die Pathologie des Blutes. Leipzig 1896, p. 150.
46. R. Muir, The physiology and pathology of the blood. Journ. of Anat. and Phys. XXV, Plate IX, Fig. 6.

47. Ehrlich, Ueber Regeneration und Degeneration der rothen Blutscheiben bei Anämien. Berl. klin. Woch. 1880, p. 405.
48. C. Jacoby, Ueber sechs Fälle von schwerer Chlorose. Dissert. Berlin 1887, p. 20.
49. Hammerschlag, Ueber Blutbefunde bei Chlorosen. Wiener med. Presse 1894, p. 1067.
50. v. Noorden, Untersuchungen über schwere Anämien. Charité-Annalen XVI, 224. 1891.
51. Neudörfer, Ueber Blutpräparate eines Falles von Chlorose. Wiener med. Presse 1894, S. 1068.
52. Maragliano und Castellino, Ueber die langsame Nekrobiosis der rothen Blutkörperchen. Zeitschr. für klin. Med. XXI. 1892.
53. Sörensen, citiert nach Reinert, Literatur Nr. 41, p. 162.
54. Gräber, Literatur Nr. 39, p. 38.
55. Gräber, Literatur Nr. 39, p. 26.
56. Reinert, Literatur Nr. 41, p. 147 ff. Krankengeschichten Nr. 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13.
57. Muir, Literatur Nr. 46, p. 476.
58. R. Müller, Klinische Beobachtungen über Verdauungsleukocytose. Prager med. Woch. 1890, p. 213.
59. Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. I. Theil, Berlin 1891 (Sammlung der Arbeiten des Herausgebers und seiner Schüler aus den Jahren 1878—1890).
60. Einhorn, Ueber das Verhalten der Lymphocyten zu den weissen Blutkörperchen. Dissert. Berlin, 21. März 1884.
61. Gräber, Literatur Nr. 39, p. 28.
62. Eichhorst, Literatur Nr. 1, p. 527.
63. Canon, Ueber eosinophile Zellen und Mastzellen im Blute Gesunder und Kranker. Deutsche med. Woch. 1892, p. 206.
64. Müller und Rieder, Ueber eosinophile Zellen im circulierenden Blute des Menschen. Deutsches Archiv für klin. Med., Bd. 48, p. 112. 1891.
65. Zappert, Ueber das Vorkommen der eosinophilen Zellen im menschlichen Blute. Zeitschr. für klin. Med. XXIII, 227. 1893.
66. Neusser, Klinisch-hämatologische Mitteilungen. Wiener klin. Woch. 1892, p. 66.
67. Hammerschlag, Ueber Blutbefunde bei Chlorose. Wiener med. Presse 1894, p. 1067.
68. Hanot et Matthieu, Phlegmasia alba dolens en cours de la chlorose. Arch. gén. XXX, 676. 1877.
68a. A. Hammerschlag, Ueber das Verhalten des specifischen Gewichts des Blutes in Krankheiten. Centr. für klin. Med. 1891, p. 836 u. 837.
69. R. Schmalz, Die Untersuchung des specifischen Gewichts des menschlichen Blutes. Deutsches Archiv für klin. Med., Bd. 47, p. 145. 1891. — Das Verhalten des specifischen Gewichts des Blutes bei Kranken. Deutsche med. Woch. 1891, Nr. 16.
70. Stintzing und Gumprecht, Wassergehalt und Trockensubstanz des Blutes beim gesunden und kranken Menschen. Deutsches Archiv für klin. Med., Bd. 53, p. 265. 1894.
71. Siegl, Ueber die Dichte des Blutes. Wiener klin. Woch. 1891, p. 606.
72. S. Scholkoff, Zur Kenntnis des specifischen Gewichts des Blutes. Dissert. Bern 1891.
73. Schmaltz, Literatur Nr. 45, p. 24.

74. v. Noorden, Berliner klin. Woch. 1890, p. 453.
75. Lipman-Wulf, Ueber den Eiweisstoffwechsel bei Chlorose. v. Noorden's Beitr. zur Physiol. und Pathol. des Stoffwechsels, Heft I, Berlin 1892.
76. Lloyd Jones, On the causes of chlorosis. Brit. med. Journal 1893, II, 670.
77. Hammerschlag, Ueber Hydrämie. Zeitschr. für klin. Med. XXI, 478. 1892.
78. Menicanti, Ueber das specifische Gewicht des Blutes etc. Archiv für klin. Med., Bd. L, p. 415. 1892.
79. E. Grawitz, Literatur Nr. 30, p. 81.
80. Maxon, Untersuchungen über den Wasser- und Eiweissgehalt des Blutes. Archiv für klin. Med. LIII, 411. 1894.
81. Bequerel und Rodier, Neue Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutes, übers. von Eisenmann. Erlangen 1847, p. 62.
82. v. Limbeck und F. Pick, Ueber die quantitativen Verhältnisse der Eiweisskörper im Blutserum von Kranken. Prager med. Woch. 1893, Nr. 12—14.
83. v. Limbeck, Literatur Nr. 31, p. 163.
84. Bequerel und Rodier, Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutes, übers. von Eisenmann. Erlangen 1845.
85. Biernacki, Untersuchungen über die chemische Blutbeschaffenheit bei pathologischen Zuständen. Zeitschr. für klin. Med. XXIV, 460. 1894.
86. v. Moraczewski, Ueber den Chlor- und Phosphorgehalt des Blutes bei Krebskranken. Virchow's Archiv, Bd. 139, p. 385. 1895. — Ueber die Bedeutung der Chloride bei den Anämien. Virchow's Archiv, Bd. 145, p. 458. 1896.
87. de Renzi, Chemische Reaction des Blutes. Virchow's Archiv CII, 218. 1885.
88. v. Jaksch, Alkalescenz des Blutes bei Krankheiten. Zeitschr. für klin. Med. XIII, 350. 1888.
89. Gräber, Literatur Nr. 39, p. 64.
90. Peiper, Alkalimetrische Untersuchungen des Blutes. Virchow's Archiv CXVI, 338. 1889.
91. W. H. Rumpf, Alkalimetrische Untersuchungen des Blutes in Krankheiten. Centralbl. für klin. Med. 1891, p. 441.
92. Drouin, Hémo-Alcalimétrie. Thèse de Paris 1891.
93. Kraus, Ueber die Alkalescenz des Blutes in Krankheiten. Zeitschr. für Heilk. X, 106. 1890.
94. v. Limbeck und Steindler, Ueber die Alkalescenzabnahme des Blutes im Fieber. Centralbl. für innere Med. 1895, p. 653.
95. A. Loewy, Untersuchungen über die Alkalescenz des Blutes. Archiv für die ges. Physiol., Bd. 58, p. 462. 1894.
96. A. Loewy, Ueber die Alkalescenzverhältnisse des menschlichen Blutes in Krankheiten. Centralbl. für die med. Wissensch. 1894, Nr. 45.
97. Rokitansky, Handbuch der pathologischen Anatomie. 1846, p. 538.
98. Gilly, Recherches sur une forme pernicieuse de la chlorose. Thèse de Montpellier 1876.
99. Tissier, cf. Obductionsbericht bei G. Hayem, Du sang, p. 694. 1889.
100. Kockel, Ueber Thrombose der Hirnsinus bei Chlorose. Deutsches Archiv für klin. Med. LII, 557. 1894.
101. Bollinger, Ein seltener Fall von Sinusthrombose. Münchn. med. Woch. 1887, p. 296.
102. Rendu, Soc. méd. des hôp. 8 Avril 1887.
103. Lewinski, Die Störungen im Circulationsapparate Chlorotischer. Virchow's Archiv, Bd. 76, p. 292. 1879.

104. Fräntzel, Vorlesungen über die Krankheiten des Herzens I, 136 ff. 1889.
105. Eichhorst, Literatur Nr. 1, p. 532.
106. Barrs, Clinic. observations on the cardiac bruits of Chlorosis. Americ. Journ. Oct. 1891 (citiert nach Eichhorst, Literatur Nr. 105).
107. Coley, Etude clinique sur la chloro-anémie. Sem. médic. 1893, p. 373.
108. Sehrwald, Die Ursachen der anämischen Herzgeräusche. Deutsche med. Woch. 1889, Nr. 19—21.
Bihler, Ueber das Verhalten des Blutdruckes bei Chlorotischen. Archiv für klin. Med. LII, p. 281. 1894.
Neukirch, Ueber die Entstehung der functionellen Herzgeräusche. Zeitschr. für klin. Med. VI, 263. 1883.
Landerer, Ueber Herzgeräusche bei Anämischen. Dissert. Würzburg 1888.
F. Reimers, Ueber das Zustandekommen von Herzgeräuschen und relativer Insufficienz bei der Anämie. Dissert. Würzburg 1892.
Geigel, Zur physikalischen Erklärung der functionellen Herzgeräusche. Münchn. med. Wochenschr. 1896, Nr. 15.
v. Leube, Zur Diagnose der systolischen Herzgeräusche. Archiv für klin. Med. LVII, p. 225. 1896.
109. v. Noorden, The condition of the heart in mitral insufficiency and in chlorosis. Internat. Clinics, IV. Ser., Vol. I, p. 25. 1894.
110. Fr. Müller Einige Beobachtungen aus dem Percussionscurs. Berl. klin. Woch. Nr. 38. 1896.
111. Th. Stark, Vergrösserung des Herzens bei Chlorose. Archiv für Heilk. IV, 46. 1863.
112. Th. Loock, Die Vergrösserung der Herzdämpfung bei Chlorotischen. Dissert. Kiel 1868. — v. Jürgensen, Lehrb. der spec. Pathol. und Therapie. 1. Aufl., p. 434. 1886.
113. Wallerstein, Beiträge zur Kenntnis der Chlorose. Dissert. Bonn 1890.
114. Th. Rethers, Beiträge zur Pathologie der Chlorose. Dissert. Berlin 1891, p. 8.
115. Litten, Beiträge zur Pathologie des Herzens. Berl. klin. Woch. 1887, p. 32.
116. Dehio, Inconstanz des diastolischen Herzgeräusches. Petersb. med. Woch. 1888, Nr. 60.
117. Duroziez, Du souffle veineux simulant l'insuffisance aortique. L'union méd. 1885, Nr. 126.
118. Sahli, Ueber das Vorkommen accidentieller diastolischer Herzgeräusche. Corr.-Blatt für Schweizer Aerzte 1885, p. 257.
119. Eichhorst, Literatur Nr. 1, p. 533.
120. Hayem, Literatur Nr. 1, p. 625.
121. Lorain, Chlorose, in Dict. de méd. t. VII. Paris 1867 (nach Referat).
122. Eichhorst, Literatur Nr. 1, p. 534.
123. Quincke, Beobachtungen über Capillar- und Venenpuls. Berl. klin. Woch. 1868, p. 357.
124. Přibram, Beiträge zur Lehre vom Cruraldoppelton. Prager Festschrift, p. 55. Berlin 1890.
125. Ax. Eurén, Ueber den Blutdruck bei Menschen. Ref. Schmidt'sche Jahrb., Bd. 240, p. 213.
126. Eichhorst, Literatur Nr. 1, p. 534.
127. Richardson, On bruit de diable in chlorosis. Americ. Journal 1891, June 27.
128. Crook, Virchow-Hirsch's Jahresber. 1893, I, 268.
129. Werner, Phlegmatia. Thèse de Paris 1860.

130. Proby, De la thrombose veineuse chez les chlorotiques. Thèse de Paris 1890.
131. Kockel, Ueber Thrombose der Hirnsinus bei Chlorose. Deutsches Archiv für klin. Med. LII, 557. 1894.
132. Laache, Periphere Thrombose bei inneren Krankheiten. Deutsche med. Woch. 1893, p. 785.
Tuckwell, On clotting of the blood in gout and chlorosis. St. Barth. Hosp. Rep. 1875, p. 23.
Hüls, Ein Fall von Bleichsucht mit ausgedehnten Venenthrombosen. Berl. klin. Woch. 1889, Nr. 41.
Eichhorst, Literatur Nr. 1, p. 535.
Rethers, Beiträge zur Pathologie der Chlorose. Dissert. Berlin 1891.
B. Krönig, Ueber einen Fall von autochthoner Sinusthrombose bei Chlorose.
H. Bergeat, Ueber mehrere Fälle von autochthoner Sinusthrombose. (Die Arbeiten von B. Krönig und H. Bergeat fand ich bei H. Mildner [cf. unten] citiert ohne Angabe der Publicationsstelle und Jahreszahl.)
Villard, Chlorose et Phlegmasia alba dolens. Sem. méd. 1891, p. 410.
Le Sage, Zur Casuistik der Sinusthrombose bei Chlorose. Dissert. München 1893.
H. Mildner, Ueber einen Fall von schwerer Chlorose. Dissert. München 1895.
Osswald, Tab. 1, Fall 5 in: Ueber den Salzsäuregehalt des Magensaftes bei Chlorose. Münchn. med. Woch. 1894, Nr. 27/28.
J. Loewenberg, Chlorose und Venenthrombose. Dissert. Königsberg 1894.
Hayem, De la mort subite au cours de la chlorose. Sem. méd. 1896, p. 116.
Guinon, De la thrombose chez les chlorotiques. Sem. méd. 1896, p. 127.
133. Laurencin, Chlorose, phlegmasia alba dolens etc. Lyon méd. 1888, Nr. 41.
134. Birch-Hirschfeld, Congress für innere Medicin 1892, p. 28.
135. Hayem, Literatur Nr. 1, p. 755.
136. O. Rosenbach, Literatur Nr. 1, p. 74 ff.
137. Th. Rosenheim, Ueber allgemeine Hyperästhesie der Magenschleimhaut bei Anämie und Chlorose. Berl. klin. Woch. 1890, p. 741.
138. G. Sticker, Beiträge zur Hysterie. Zeitschr. für klin. Med. XXX, 61. 1896.
139. O. Rosenbach, Literatur Nr. 1, p. 29 ff.
140. Meinert, Zur Aetiologie der Chlorose. Verhandl. der X. Versamml. der Gesellsch. für Kinderheilkunde, Wiesbaden 1893, p. 43.
141. Meltzing, Gastroptose und Chlorose. Wiener med. Presse 1895, Nr. 30—34.
142. Meinert, Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge. N. F. Nr. 115/116. 1895.
143. J. Boudou, Sur une théorie pathogénique de la chlorose. Thèse de Toulouse 1896.
144. Ágéron, Anämische Zustände und Gastroenteroptose. XIV. Congr. für innere Med. 1896, p. 519.
145. Meltzing, Literatur Nr. 141. — Martius, Ueber die wissenschaftliche Verwertung der Magendurchleuchtung. Centralbl. für innere Med. 1895, Nr. 49.
146. Brüggemann, Ueber den Tiefstand des Magens bei Chlorose. Dissert. Bonn 1895. — Leo, Ueber Gastroptose und Chlorose. Deutsche med. Woch. 1896, Nr. 12.
147. A. Huber, Beiträge zur Kenntnis der Enteroptose. Corr.-Blatt für Schweizer Aerzte 1895, Nr. 11.
148. Meinert, Zur Frage der diagnostischen Verwertbarkeit der Magendurchleuchtung. Centralbl. für innere Med. 1895, Nr. 44. — Ueber die normale und pathologische Lage des menschlichen Magens und ihren Nachweis. Centralbl. für innere Med. 1896, Nr. 12 und 13.
149. Pentzoldt, Die Magenerweiterung. Erlangen 1875.
150. Bouchard, Leçons sur les autointoxications dans les maladies. p. 12. 1887.

151. Conturier, Des rapports de la chlorose avec la dilatation de l'estomac. Thèse de Paris 1888.
152. Hayem, Literatur Nr. 1, p. 631.
153. Symons-Eccles, Sem. méd. 1893, p. 74.
154. Neusser, Verh. des Wiener med. Doctoren-Colleg. 3. Febr. 1890.
155. Pick, Zur Therapie der Chlorose. Wiener med. Woch. 1891, Nr. 50.
156. J. A. Hoffmann, Lehrbuch der Constitutionskrankheiten. Stuttgart 1893, p. 52.
157. Manassein, Ueber den Magensaft bei fiebernden und acut anämischen Thieren. Virchow's Archiv LV, 413. 1872.
158. O. Rosenbach, Literatur Nr. 1, p. 79.
159. Edlefsen, Verhandlungen des XIII. Congresses für innere Medicin. Wiesbaden 1895, p. 189.
160. K. Mordhorst, Zur Therapie der Anämie und Chlorose. Dissert. Kiel 1893.
161. Bunge, Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie. 2. Aufl. Leipzig 1889, p. 85 ff.
162. Riegel, Beiträge zur Diagnostik der Magenkrankheiten. Zeitschr. für klin. Med. XII, 1887.
163. Grüne, Zur Lehre vom Ulcus ventriculi und der Chlorose. Dissert. Giessen 1890.
164. Schätzell, Ueber Acidität des Magensaftes bei Chlorose. Dissert. Würzburg 1892.
165. Ritter und Hirsch, Ueber die Säuren des Magensaftes und deren Beziehung zum Magengeschwür bei Chlorose und Anämie. Zeitschr. für klin. Med. XIII, 430. 1888.
166. Hayem, citiert nach Luzet, La chlorose. Paris 1892, p. 72.
167. Cantu, Le funzioni gastriche nella clorosi. Centralbl. für innere Med. 1894, p. 446.
168. Buzdygan und Gluzinski, Virchow-Hirsch's Jahresber. 1891, II, 176.
169. Maurer, Ueber den Gehalt des Magensaftes an ClH bei Anämie und Chlorose. Dissert. München 1889.
170. O. Schroth, Untersuchungen über den Salzsäuregehalt des Mageninhalts bei Chlorose. Dissert. München 1896.
171. Lenhartz, Beiträge zur modernen Diagnostik der Magenkrankheiten. Deutsche med. Woch. 1890, Nr. 5.
172. v. Moraczewski, Ueber die Bedeutung der Chloride bei Anämien. Virchow's Archiv 145, p. 458. 1896.
173. Hüllmann, Zur Therapie der Chlorose. Neuwied 1887.
174. Hennige, Indicanausscheidung in Krankheiten. Archiv für klin. Med. XXIII, 271. 1879.
175. Heinemann, Indican in health and disease. Arch. of med. 1890, Aug.
176. Senator, Ueber Indican- und Kalkausscheidung. Centralbl. für med. Wissensch. 1877, p. 357, 377, 388.
177. Ortweiler, Physiologische und pathologische Bedeutung des Harnindicans. Mitt. aus der Würzburger med. Klinik II, 172. 1885.
178. Albu, Ueber die Autointoxicationen. Berlin 1895, p. 118.
179. v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893, p. 33.
180. v. Jaksch, Klinische Diagnostik. 2. Aufl., p. 213. 1889.
181. Nothnagel, Dieses Handbuch XVII, 1. Th., 1. Abth, p. 17. 1895.
182. Immermann, Literatur Nr. 1, p. 307.
183. Führer, Krankhafte Veränderungen der Milz. Archiv für Heilkunde 1856, p. 67.
184. Scharlau, Theoretisch-praktische Abhandlungen. Stettin 1854, Nr. 3.

185. Chvostek, Zur Symptomatologie der Chlorose. Wiener klin. Woch. 1893, p. 487, 749, 814.
186. Rummo und Dori, Riforma medica 1893, Heft 3.
187. Wiedow, Das deforme Becken als Degenerationszeichen. Verhandl. der deutschen Gesellsch. für Gynäkologie IV, Leipzig 1892 (cit. nach Stieda, Lit. Nr. 9).
188. H. Schulze, Ueber Chlorose. Dissert. Berlin 1868 (citiert nach Immermann; das Original war mir nicht zugänglich).
189. Ueber Augenerkrankungen bei Chlorose vgl. neben den Handbüchern über Augenerkrankungen:
Knies, Die Beziehungen des Sehorgans und seiner Erkrankungen zu den übrigen Krankheiten des Körpers. Wiesbaden 1893.
Dieballa, Chlorosis und Papilloretinitis. Deutsche med. Woch. 1896, Nr. 28 (dort sind auch die Arbeiten von Gowers, Bitsch, R. Williams und St. Mackenzie besprochen).
190. v. Noorden, Ueber hysterische Vagusneurosen. Charité-Annalen XVIII, 1893.
191. J. Bauer, Ueber die Zersetzungsvorgänge im Thierkörper unter dem Einfluss von Blutentziehungen. Zeitschr. für Biol. VIII, 567. 1872.
192. Th. Jürgensen, Quomodo ureae excretio sanguine exhausto afficiatur. Dissert. Kiliae 1863.
193. A. Fränkel, Ueber den Einfluss der verminderten O_2-Zufuhr zu den Geweben auf den Eiweisszerfall. Virchow's Archiv LXVII, 273. 1876.
194. Gürber, Einfluss grosser Blutverluste auf den Stoffwechsel. Münchn. med. Woch. 1892, 416. — S. auch: Die Discussion zwischen J. Bauer und Gürber, ibid. p. 537 u. 605; ferner Pflüger im Archiv der ges. Physiol. LIV, 354. 1893; Temberg und Gürber, On the influence of bleeding and transfusion upon the respir. exchange. Journ. of Physiol. XV, 449.
195. Kraus, Ueber den Einfluss von Krankheiten auf den respiratorischen Gaswechsel. Zeitschr. für klin. Med. XXII, 449. 1893.
196. Bohland, Ueber den respiratorischen Gaswechsel bei verschiedenen Formen der Anämie. Berl. klin. Woch. 1893, Nr. 18.
196a. Schücking, Ueber Bleichsucht und Stoffwechsel. Wien. med. Woch. 1891, p. 909, 962, 1001.
197. H. v. Hösslin, Ueber Hämatin- und Eisenausscheidung bei Chlorose. Münchn. med. Woch. 1890, Nr. 14.
198. Stadelmann, Der Icterus. Stuttgart 1891.
199. G. Hoppe-Seyler, Ueber die Ausscheidung des Urobilins in Krankheiten. Virchow's Archiv CXXIV, 30. 1891.
200. A. Garrod, On Haematoporphyrin as an urinary pigment in diseases. Journ. of patholog. and bacteriol. I, 195. 1892.
201. Kobert, Schlussbemerkungen. Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institute zu Dorpat VII. 1891.
202. v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. p. 23. Berlin 1893.
203. Quincke, Ueber Eisentherapie. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge, N. F. 129. 1895.
204. Hochhaus-Quincke, Ueber Eisenresorption und Ausscheidung im Darmcanal. Archiv für experiment. Pathol. und Pharmakol. XXXVII, 159. 1896.
205. R. Stockman, The treatment of chlorosis by iron and some other drugs. Brit. med. Journ., 29. April 1893.
206. Gottlieb, Ueber die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens. Zeitschr. für physiol. Chemie XV, 371. 1891.

207. Kunkel, Zur Frage der Eisenresorption. Pflüger's Archiv L, 1. 1891 und Blutbildung aus anorganischem Eisen. ibid. LXI, 595. 1895.
208. Woltering, Ueber die Resorbierbarkeit der Eisensalze. Zeitschr. für physiol. Chemie XXI, 186. 1895.
209. Cloetta, Ueber die Resorption des Eisens im Darm. Archiv für experiment Pathol. und Pharmakol. XXXVIII, 161. 1897.
210. Macallum, On the absorption of iron in the animal body. Journ. of Physiol. XVI, 268. 1894.
211. W. S. Hall, Ueber die Resorption des Carniferrin. Du Bois' Archiv 1894, p. 455 und Ueber das Verhalten des Eisens im Thierorganismus. ibid. 1896, p. 49.
212. Gaule, Ueber den Modus der Resorption des Eisens. Deutsche med. Woch. 1896, 289.
213. Honigmann, Beiträge zur Kenntnis der Aufsaugungs- und Ausscheidungsvorgänge im Darm. Archiv für Verdauungskrankh. II, 296. 1896.
213a. Voges, Ueber die Mischung der N-haltigen Bestandteile im Harn bei Anämie und Stauungszuständen in v. Noorden's Beiträgen zur Lehre vom Stoffwechsel, Heft I, p. 81. Berlin 1892; vergl. die Arbeit von Friedrichsen, ibid. Heft II, p. 42, 1894, in welcher die Zahlen von Voges einer Correctur unterworfen sind, welcher sie bedurften.
214. P. Chatin, Du Chloro-Brightisme. Paris 1894. (Baillière et fils.)
215. Bartels, Untersuchungen über die Ursachen der gesteigerten Harnsäureausscheidung in Krankheiten. Archiv für klin. Med. I, 47. 1866.
216. v. Moraczewski, Ueber die Bedeutung der Chloride bei Anämien. Virchow's Archiv CXLV, 458. 1896.
217. R. B. Hofmann, Ueber Kreatinin im normalen und pathologischen Harn. Virchow's Archiv XLVIII, 358. 1869.
218. A. Robin, Essai d'urologie clinique. Paris 1877.
219. Pavy, On cyclic albuminuria. II, 706. Lancet 1885.
220. v. Noorden, Albuminurie bei gesunden Menschen. Archiv für klin. Med. XXXVIII. 1886 und Giessener Habilitationsschrift 1885.
221. Heubner, Zur Kenntnis der cyklischen Albuminurie im Kindesalter. Festschrift für Henoch. Berlin 1890.
222. Osswald, Cyklische Albuminurie und Nephritis. Zeitschr. für klin. Med. XXVI, 73. 1894.
223. Bouchard, Leçons sur les autointoxications dans les maladies. Paris 1887.
224. Picchini e Conti, La tossicità delle orine in alcune casi di anemia. Il Morgagni, Agosto 1893.
225. v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. p. 221. Berlin 1893.
226. Wunderlich, Specielle Pathologie und Therapie. Bd. IV, 534. Stuttgart 1856.
227. Mollière, De l'élévation de la température centrale dans la chlorose. Lyon médicale 1882, Nr. 50 und 1885, Nr. 21.
228. Leclerc, De l'existence fréquente de la fièvre chez les chlorotiques. Thèse de Lyon 1885.
Heinrich Weil, Ueber Fieber bei Chlorose. (Diese Arbeit fand ich mehrfach citiert, aber ohne Angabe von Ort und Jahr.)
228a. X. Trazit, Chlorose fébrile. Thèse de Paris 1888.
229. Hayem, Literatur Nr. 1, p. 673.
230. Ebstein, Chronisches Rückfallfieber. Berl. klin. Woch. 1887, p. 837.
231. Quincke und Dettwyler, Untersuchungen über Magengeschwür. Corr.-Blatt für Schweizer Aerzte 1875, p. 101.

232. Quincke, Ueber die Entstehung des Magengeschwürs. Mitth. des Ver. Schleswig-Holst. Aerzte IX, Nr. 2. 1876.
233. Riegel, Zur Lehre vom Ulcus ventriculi rotundum. Deutsche med. Woch. 1886, p. 929.
234. Wunderlich, Handbuch der Pathologie und Therapie. Bd. IV, 533. 1856.
235. Eulenburg, Die Basedow'sche Krankheit, in v. Ziemssen's Handb. der spec. Pathol. und Therapie XII, 2. Hälfte, p. 76. 1877.
236. Teissier, Du goître exophthalmique. Gaz. méd. de Lyon 1863, Nr. 1—2.
237. Dieulafoy, Sur le brightisme. Sem. méd. 1893, p. 282.
238. Labadie-Lagrave, Sur le chloro-brightisme. Bull. méd., 12. Februar 1896.
239. P. Ducos, Chloro-brightisme. Thèse de Montpellier 1895.
240. Hanot, Accidents urémiques au cours de la chlorose. Sem. méd. 1894, p. 185.
241. M. Vincenti, De l'œdème pulmonaire dans la chlorose. Thèse de Montpellier 1896.
242. Stüve, Untersuchungen über neuere Nährpräparate. Berl. klin. Woch. 1896, Nr. 11.
243. Gräber, Literatur Nr. 39. — Hayem, Sur l'action du fer dans l'anémie. Gaz. des hôp. 1876, Nr. 146 und Literatur Nr. 1. — Jacques und Kündig, Ueber die Wirkung des Ferratins bei Blutarmut. Corr.-Blatt für Schweizer Aerzte 1894, Nr. 11. — Laache, Literatur Nr. 35. — v. Limbeck, Literatur Nr. 31. — Oppenheimer, Literatur Nr. 40. — Reinert, Literatur Nr. 41. — Scherpf, Der Hämoglobinmangel des Blutes etc. Zeitschr. für klin. Med. IV. — R. Stockman, The treatment of chlorosis by iron and some other drugs. Brit. med. Journ., 29. April 1893.
244. Kletzinsky, Ein kritischer Beitrag zur Chemiatrie des Fe. Zeitschr. der k. k. Gesellsch. der Aerzte in Wien. 1854, Nr. 287—289.
245. v. Noorden, Altes und Neues zur Pathologie und Therapie der Chlorose. Berl. klin. Woch. 1895, Nr. 9/10.
246. Quincke, Ueber Eisentherapie. Volkmann'sche Hefte, N. F., Nr. 129. 1895.
247. v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. p. 25. Berlin 1893.
248. Quincke, Literatur Nr. 246, p. 27.
249. Cutler und Bradford, Action of iron, cod. liver oil and arsenic. Americ. Journ. of med. science 1878, p. 74.
250. Stierlin, Blutkörperchenzählungen bei Kindern. Deutsches Archiv für klin. Med. XLV, 75 u. 266. 1889.
251. Delpeuch, De l'action d'arsenic sur le sang. Thèse de Paris 1880.
252. Fenoglio, Ueber die Wirkung einiger Arzneien auf den Hämoglobingehalt des Blutes. Oesterr. med. Jahrb. 1882, p. 635.
253. Wilks, On the therapeutic value of arsenic. Lancet I, 653. 1885.
254. Isnard, De l'arsenic. Thèse de Paris 1865.
255. de Renzi, Cura della clorosi grave mediante l'arsenico. Riv. clin. e terap. 1888, p. 617.
256. Dujardin-Beaumetz, Reflexions critiques sur l'emploi du fer. Bull. gén. de thérap. 1876, p. 396.
257. Hunt, Observations on blood in anaemia. Lancet 1880, II, p. 89.
258. Willcocks, On some points in the pathology of anaemia. The Practitioner 1883, II, p. 7.
259. Smart, On the treatment of anemia and chlorosis by the chief iron preparations. Lancet 1893, I, p. 352 u. 402.
260. Viault, Compt.-rend. 1890, T. 111, p. 917 und 1891, T. 112, p. 295.
Egger, Ueber Veränderungen des Blutes im Hochgebirge. XII. Congr. für innere Med. 1893, p. 262.

Köppe und Wolff, Blutuntersuchungen im Gebirge. Congr. für innere Med. 1893, p. 277 und Münchn. med. Woch. 1893, Nr. 11 u. 41.

Mercier, Des modifications de nombre et de volume, que subissent les érythrocytes sous l'influence de l'attitude. Archiv de Physiol. XXVI, 1894.

Miescher, Ueber die Beziehungen zwischen Meereshöhe und Beschaffenheit des Blutes. Corr.-Blatt für Schweizer Aerzte XXIII, Nr. 24. 1893.

261. Egli-Sinclair, Ueber die Bergkrankheit. Wiener med. Blätter 1895, Nr. 8/9.

Zuntz und Schumburg, Zur Kenntnis der Einwirkungen des Hochgebirges auf den menschlichen Organismus. Pflüger's Archiv, Bd. 63, 461. 1896.

262. E. Grawitz, Ueber den Einfluss des Höhenklimas auf die Zusammensetzung des Blutes. Berl. klin. Woch. 1895, Nr. 33; cf. dazu Zuntz, Verh. der Berl. phys. Ges. 1895, p. 154, und E. Grawitz, Pathologie des Blutes, p. 223. 1896.

Schauman und Rosenqvist, Zur Frage über die Einwirkung des Höhenklimas auf die Blutbeschaffenheit. Centralbl. für innere Med. 1896, Nr. 22.

262a. J. Weiss, Ueber den angeblichen Einfluss des Höhenklimas auf die Hämoglobinbildung. Zeitsch. f. physiol. Chemie XXII, 526, 1897.

263. A. Dyes, Das Wesen, die Entstehung, Verhütung und radicale Heilung der Bleichsucht und sogenannten Blutarmut. Allgem. med. Centralztg. 1883, p. 301 u. 313. — Die Bleichsucht, sogenannte Blutarmut und der Schlagfluss. 3. Aufl. Stuttgart 1892.

264. Wilhelmi, Bleichsucht und Aderlass. Güstrow 1889. — Ueber Bleichsucht. Centralbl. für klin. Med. 1889, p. 817.

265. F. Scholz, Die Behandlung der Bleichsucht mit Schwitzbädern und Aderlässen. Leipzig 1890.

266. Schubert, Die Blutentziehungscuren. Stuttgart 1896, und mehrere frühere kleine Abhandlungen.

267. Krönig, Ueber Venaesectionen. Berl. klin. Woch. 1896, Nr. 42/43.

268. P. Schmidt, Giebt die Behandlung der Chlorose mit Aderlass und Schwitzcur bessere Resultate als die Eisentherapie? Dissert. Kiel 1896 (aus der Krankenabteilung von Nonne), und Münchn. med. Woch. 1896, Nr. 27/28.

269. v. Noorden, Neue Arbeiten über Chlorose. Berl. klin. Woch. 1894, Nr. 34; vgl. auch Literatur Nr. 245.

270. Fobbes, Case of chlorosis treated by red marrow tabloids. Brit. med. Journ. 1894, p. 1308.

271. David, Ueber einige mit Eurythrol behandelte Fälle von Chlorose. Deutsche med. Zeitung 1896, Nr. 69.

272. Spillmann et Étienne, Sur le traitement de la chlorose par l'ovaréine et le suc ovarien. La Sem. med. 1896, p. 337.

273. Fredeli, Riforma medica, Oct. 1896; ref. Münchn. med. Woch. 1896, p. 1247.

273a. Muret, Organothérapie par l'ovaire. Rev. méd. de la Suisse Rom. 1896, p. 317.

273b. Touvenaint, Organothérapie par l'ovaire. Rev. internationale de Méd. et de Chir. 10. Oct. 1896, p. 361.

274. A. Pick, Zur Therapie der Chlorose. Wiener klin. Woch. 1891, Nr. 50.

275. Ch. W. Townsand, Chlorosis with especial reference to its treatment by intestinal antiseptics. Boston med. Journ. 1896, p. 528.

276. Hayem, À propos du traitement de la chlorose. Sem. méd. 1895, p. 179.

277. Nothnagel, Congress für innere Medicin in München 1895. p. 187.

278. Mendelsohn, Krankenpflege und allgemeine Behandlung der Bluterkrankungen. Handb. der spec. Therapie von Stintzing und Pentzoldt, II, 2. Th., 106. 1896.

279. Albu, Ueber die Indicationen des Aderlasses. Berl. klin. Woch. 1896, p. 952.
280. Hughes, Ueber die Wirksamkeit der Mineralbäder. Deutsche med. Woch. 1892, Nr. 50—52.
281. Hirsch, Zur Behandlung der Bleichsucht mit kohlensäurehaltigen Soolbädern. Deutsche med. Woch. 1895, p. 507.
282. Könne, Ueber Behandlung der Anämien mit Schwitzcuren. Deutsche med. Woch. 1894, p. 846.
283. Dehio, Ueber Behandlung mit Diaphorese. St. Petersb. med. Woch. 1895, p. 373 und 448.
284. Lenhartz, Deutsche med. Woch. 1895, Ver.-Beilage p. 165, und 1896, Ver.-Beilage p. 27.
285. Lenhartz, Ueber den diagnostischen und therapeutischen Wert der Lumbalpunction. Congress für innere Med. 1896, p. 274.

Sachregister.



DIE KRANKHEITEN DER MILZ UND DIE HAEMORRHAGISCHEN DIATHESEN.

VON

PROF. DR. M. LITTEN
DIRIGIRENDER ARZT AM STÄDTISCHEN KRANKENHAUSE
GITSCHINERSTRASSE IN BERLIN.

MIT 2 ABBILDUNGEN UND EINER TAFEL IN FARBENDRUCK.

WIEN 1898.
ALFRED HÖLDER
K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER
I. ROTHENTHURMSTRASSE 15.



Druck von Friedrich Jasper in Wien.

HERRN

EDUARD HENOCH

DR. MED., PROFESSOR UND GEH. MED.-RATH

IN VEREHRUNG UND FREUNDSCHAFT

ZUGEEIGNET.



Inhaltsverzeichniss.

I. Krankheiten der Milz.

II. Die hämorrhagischen Diathesen.

Physikalische Untersuchung.

Zur Untersuchung der Milz eignet sich am besten die Rückenlage und die Lagerung auf der rechten Seite; man weise den zu Untersuchenden an, die Bauchmuskeln möglichst zu erschlaffen und ruhig und gleichmässig zu athmen, während die Arme an den Körper angelegt werden. Selbstverständlich ist eine Untersuchung nur an dem genügend entblössten Körper zulässig. Für die Untersuchung der Milz kommen alle dieselben physikalischen Untersuchungsmethoden in Betracht, welche wir auch sonst an den übrigen Organen in Anwendung ziehen, vor Allem die Inspection, die Palpation und die Percussion. Chloroformnarkose ist fast ausnahmslos unzulässig.

1. Inspection.

Bedeutendere pathologische Vergrösserungen der Milz verrathen sich fast stets dem Gesichtssinn durch stärkere Wölbung des linken Hypochondriums, durch Hervorragung der unter dem entsprechenden Rippenbogen gelegenen Bauchgegend und eventuell durch Auftreibung der unteren Thoraxapertur. Die Formveränderung des Abdomens tritt am deutlichsten hervor, wenn die Kranken die Rückenlage einnehmen, weniger beim Stehen oder Sitzen. Eine grosse Bedeutung für eine genaue Besichtigung des Abdomens involvirt eine gute, nicht zu grelle Beleuchtung, wobei man namentlich darauf zu achten hat, dass man den Kranken nicht unter Verhältnisse bringt, bei denen nur eine Hälfte des Körpers belichtet wird, während die andere im Schatten bleibt.

Bei Milztumoren von beträchtlicher Grösse ist die linke Seite des Bauches stark aufgetrieben und vorgewölbt, während die rechte dagegen in ihrem Niveau erheblich abfällt. Die zumal dem weiblichen Abdomen eigenthümlichen Contouren sind auf der linken Seite verändert und weichen wesentlich von den normal gebliebenen der rechten Seite ab. Die Vorwölbung beginnt unter dem Rippenbogen und reicht mehr oder minder weit nach dem Becken herab. Je nach der Grösse des Tumors greift die Vorwölbung über die Mittellinie nach rechts hinüber; bei excessiv grossen Geschwülsten kann die ganze Bauchgegend beträchtlich aufgetrieben sein und das Niveau des Thorax überragen.

Sehr häufig sieht man bei grösseren Milztumoren den vorderen Rand des Organs sich deutlich an den Bauchdecken markiren. Fasst man

denselben bei Rückenlage des Kranken ins Auge, während letzterer tief ein- und ausathmet, so sieht man denselben aufs deutlichste den Bewegungen des Zwerchfelles folgen, indem der Milzrand entsprechend den Ein- und Ausathmungen ab- und aufwärtsgleitet. Was man hier nur am vorderen Rand der Milz beobachtet, kann man in vielen anderen Fällen an einem grossen Abschnitt der Milz sehen, der sich durch die Bauchdecken markirt, manchmal an dem ganzen Organ. Bleiben wir aber bei dem ersteren Falle, in welchem man den Rand der Milz die respiratorischen Bewegungen ausführen sieht, und markirt man die obere und untere Grenze der Athmungsbewegungen mit einem Farbstift, so entspricht die Länge des Weges, welchen der Milzrand bei jeder Athmung zurücklegt, genau der Amplitude des Zwerchfelles. Wie dem Leser bekannt sein dürfte, habe ich gezeigt, dass man die Bewegungen des Zwerchfelles constant mit blossem Auge erkennen kann. Wenn man nun auf den Thorax ebenfalls mit einem Farbstift die Excursionen der sichtbaren Zwerchfellsbewegungen aufzeichnet und diese mit einem Centimetermass misst, so wird man genau dieselbe Excursionweite finden, die derjenigen entspricht, welche die Milz zurückgelegt hat. Wir werden der Bedeutung des »Zwerchfellphänomens« für die Untersuchung der Milz noch einmal bei der Percussion der letzteren begegnen. Diesen sichtbaren respiratorischen Bewegungen der Milz begegnen wir überall da, wo wir das Organ ganz oder zum Theil sich an den Bauchdecken markiren sehen, und wo dasselbe frei beweglich ist; wir werden dieselben jedoch dann vermissen, selbst wenn sich ein Theil des Organs aufs deutlichste markirt, wenn die Milz durch Adhäsionen an die vordere Bauchwand fixirt ist. Ebensowenig können sehr grosse Tumoren dem Druck und Zug des Zwerchfells folgen, wenn sie sich in der Bauchhöhle seitlich anstemmen und darin so gut wie festgekeilt sind.

Noch auf eine andere, mit dem blossen Auge wahrnehmbare Erscheinung ist bei grossen Milztumoren zu achten. Da die Milz in diesen Fällen durch das Gewicht ihrer Masse und die Nachgiebigkeit der Aufhängebänder, durch welche sie mit dem Zwerchfell und dem Magen verbunden ist, abnorm tief tritt, so markirt sich häufig der obere Rand des Tumors durch eine Furche, welche sich schräg oder quer durch das Epigastrium hinzieht, und welche die respiratorischen Bewegungen erkennen lässt. Dies ist jedoch nur scheinbar, denn in Wirklichkeit sind es in diesem Fall nicht die respiratorischen Verschiebungen der Milz selbst, welche man wahrnimmt, sondern es ist die Abhebung der Bauchhaut über dem Tumor bei der respiratorischen Verschiebung, welche diese Erscheinung hervorruft. Diese Abhebung der Bauchhaut, wodurch die Beleuchtung verändert und ein sichtbarer, mit den Respirationsbewegungen auf- und absteigender Schatten erzeugt wird, nimmt man bei glatten Geschwulsten nicht selten wahr.

2. Palpation.

Die souveräne Methode der physikalischen Milzuntersuchung ist und bleibt die Palpation. Sie gibt die sichersten Aufschlüsse über den Zustand der Milz, muss aber beständig geübt werden, wenn sie sichere Resultate ergeben soll. Der Milzpalpation kommt wesentlich zu Gute, dass bei Erkrankungen derselben sich das Organ in der Regel nicht nur vergrössert, sondern zugleich auch in seiner Consistenz zunimmt.

Darauf ist hauptsächlich die Bedeutung der Milzpalpation zurückzuführen. Sie gibt nicht nur Aufschluss darüber, dass das Organ vergrössert ist, sondern zugleich auch, dass seine Consistenz von der Norm abweicht, ferner in welchem Grade. Zugleich aber werden noch Formveränderungen des Organes kenntlich, die wichtige Schlüsse gestatten. Zur Palpation der Milz ordnet man an, dass der Kranke die Rückenlage einnimmt und ruhig athme. Sehr praktisch ist die Lagerung auf einem etwas niedrigen Bett. Der Untersucher setzt sich auf den rechten Bettrand und legt seine gestreckte rechte Hand, ohne einen Druck auszuüben, unter den linken Rippenbogen, so dass die Kuppen des 2., 3. und 4. Fingers dicht an oder unter den Rippenbogen zu liegen kommen. Dann achtet



der Untersucher zunächst, ob er bei normaler Athmung des Patienten im Verlaufe der Inspiration an den Kuppen der Finger der palpirenden

Hand einen Eindruck von dem absteigenden Organe wahrnimmt. Ist dies nicht der Fall, so fordert er den Kranken auf, etwas tiefer zu inspiriren und beobachtet dann, ob gegen seine Fingerkuppen eine Berührung oder ein stossartiger Eindruck ausgeübt wird.

Kommt man auf diesem Wege nicht zum Ziele, so erweist es sich oft als zweckmässig, dass man den Kranken in halber rechter Seitenlage, sogenannter Diagonallage, palpirt. Am besten untersucht man stets, sowohl bei Rückenlage, wie bei Diagonal- oder rechter Seitenlage, bimanuell. Man geht dabei so vor, dass die linke Hand auf die hintere linke Weichengegend, hart unter den Rippenbogen angelegt wird, während die rechte Hand unter dem vorderen Rippenbogen zu liegen kommt, wie bei der Palpation mit einer Hand und man dann prüft, was bei der Inspiration in der Milzgegend vorgeht. Wenn man nun die Milz überhaupt fühlen kann, so muss man zunächst unterscheiden, ob dieses schon in der Ruhe, d. h. in den Athempausen, oder erst bei tiefen Inspirationen möglich ist. Das erstere wird natürlich auf einen höheren Grad von Milzintumescenz schliessen lassen.

Allgemein wird angenommen, dass man eine gesunde Milz, abgesehen von Deformitäten der Wirbelsäule, überhaupt nicht fühlen kann, dass diese gar nicht fühlbar unter dem Rippenbogen, selbst bei tiefer Inspiration, hervortritt. Diese Annahme ist nicht zutreffend. Zum Wenigsten kann man oft, zumal bei gracilen Personen und vornehmlich bei jugendlichen weiblichen Individuen, den unteren Rand der Milz deutlich fühlen, ohne dass eine Erkrankung des Organs vorliegt. Der palpatorische Befund hat aber hier etwas ganz Charakteristisches. Der gegen die tastenden Finger wegen seiner Weichheit leise anschlagende scharfe Milzrand macht den Eindruck, als ob ein weiches, glattes, blattförmiges Organ von sehr mässigem Querschnitt gegen die Fingerkuppen ganz leicht angedrückt wird. Die Empfindung, die dabei entsteht, ist eine überaus zarte, dabei aber durchaus deutliche.

Die palpablen Milzen dieser Art sind streng von einer anderen Gruppe zu scheiden. Vornehmlich an grossem poliklinischen Material macht man, wenn man in jedem einzelnen Falle ohne jede Ausnahme, gleichviel ob die Anamnese dieses als nothwendig erscheinen lässt, die Milz regelmässig palpirt, die Wahrnehmung, dass bei einer beträchtlichen Anzahl von Personen ein chronischer Milztumor besteht, für den sich eine Ursache nach der geläufigen Auffassung von der Entstehung der Milztumoren nicht nachweisen lässt. Auffällig ist, dass unter den Beobachtungen dieser Art solche an jugendlichen Personen mit sehr hohen Verhältnisszahlen einbegriffen sind. Man hat mit Rücksicht darauf diesen Milztumor mit voraufgegangener Rachitis in Beziehung gesetzt. Das Verhältniss ist aber noch durchaus unklar und sehr unwahrschein-

lich. Palpatorisch lassen sich diese Tumoren leicht von den bisweilen fühlbaren »normalen« Milzen unterscheiden.

Der untere Milzrand fühlt sich aufgetrieben, rundlich und viel härter als normal an. Bisweilen erscheint die untere Milzpartie mehr oder minder wie konisch geformt. Bei sehr kleinen Milztumoren bekommt man bei der Palpation wenig mehr als den unteren Rand zu fühlen, der geradezu gegen die Fingerspitzen »anleckt«. Vor Allem gelangt man bei Tumoren, die eine bestimmte Grenze der Entwicklung überstiegen haben, dazu, auch einen Theil der nach vorn gekehrten Milzoberfläche palpatorisch zu prüfen. Man hat zunächst Gelegenheit, sich noch besser als zuvor über die Consistenz der Milz zu unterrichten.

Diese richtig zu beurtheilen, ist lediglich eine Sache der Uebung, und es kann daher nicht dringend genug angerathen werden, die Milz in jedem einzelnen Falle genau abzutasten.

Die Milz erscheint während des Lebens stets erheblich härter, als auf dem Leichentisch, wo man, zumal bei Individuen, die an acuten Infectionskrankheiten verstorben sind, häufig Milzen von zerfliessender Consistenz antrifft, während das Organ intra vitam eine mässige Consistenz darbot. Es wäre also sehr falsch, aus dem Leichenbefund Rückschlüsse auf die Verhältnisse intra vitam zu machen. Indess wird jeder Geübte wissen, wie grosse Differenzen in der Consistenz der Milz beim Palpiren angetroffen werden, und es ist nur Sache der Uebung, diese zu unterscheiden. Als normale Milzconsistenz kann man diejenige bezeichnen, welche man bei »normal fühlbaren« Milzen antrifft. Abweichungen davon nach der einen oder anderen Seite finden wir einmal bei acuten Infectionskrankheiten, namentlich im Beginn der Krankheit, wobei die Milz abnorm weich angetroffen wird (hauptsächlich beim Abdominaltyphus), das anderemal bei chronischen, und namentlich bei sehr grossen Tumoren, bei denen die Milz bretthart erscheint, so bei der Leukämie, Pseudoleukämie, der chronischen Malariamilz, der amyloiden Degeneration, der chronischen Stauung u. A.

Je grösser der Milztumor ist, und je tiefer derselbe in den Bauchraum hinabragt, umso deutlicher wird man ihn nach allen Richtungen hin abtasten, namentlich sich auch in vielen Fällen die untere Fläche für die Untersuchung zugänglich machen können, was für eventuelle Knotenbildung auf derselben wichtig sein kann. Sehr schön kann man zuweilen den unteren Rand mit der gebogenen Hand umgreifen, derart, dass der Daumen auf der vorderen Fläche ruht, während die vier anderen Finger auf der unteren Fläche zu liegen kommen. Hiebei kann man die Dicke und die Consistenz des Organs auf das Schönste beurtheilen.

Bei kleineren Milztumoren, welche noch innerhalb des knöchernen Thorax liegen, ist die Untersuchung mit Bezug auf die Abschätzung und

Beurtheilung der Dicke und Consistenz ungleich schwieriger. Hiebei ist man ganz allein auf die bimanuelle Untersuchung angewiesen, wobei man versuchen muss, den Tumor namentlich während der Inspiration oder nach einer solchen, bei noch angehaltenem Athem (d. h. bei noch fortdauernder Inspirationsstellung) so zwischen beide Hände zu bekommen, dass man Dicke und Consistenz prüfen kann.

Für grössere und namentlich ganz grosse Milztumoren kommt noch eine andere wichtige palpatorische Erscheinung in Betracht, welche so charakteristisch ist, dass man darauf hin allein ein vergrössertes Organ im Abdomen als die Milz ansprechen kann: die sogenannten Crenae oder Incisurae lienales, mehr oder weniger tiefe Einschnitte am medianen Rande der Milz, welche diesem ein eigenartiges und mit nichts Anderem zu verwechselndes Gepräge verleihen. Man findet deren 1—4, entweder nur leicht angedeutet, oder weit ins Organ hineinreichend, zuweilen von solcher Tiefe, dass die Milz gelappt erscheint. Je grösser das Organ ist, je stumpfer und kolbiger der Rand, umso mehr markiren sich diese Einschnitte. Bei sehr grossen leukämischen und pseudoleukämischen Tumoren findet man dieselben nicht nur am medianen, sondern gelegentlich auch am unteren Rande der Milz.

Wir kommen nunmehr zur Betastung der vorderen Fläche, welche häufig eine besonders reiche Fundgrube von palpatorischen Erscheinungen darbietet. Zunächst wird hiebei derjenigen Veränderungen zu gedenken sein, welche von dem serösen Ueberzug der Milz ausgehen. Da circumscripte Perisplenitis bei allen grösseren Milztumoren eine äusserst häufige Erscheinung bildet, so werden wir auch dem charakteristischen Erkennungszeichen dieser Affection sehr häufig begegnen — dem perisplenitischen Reiben. Wir nehmen dasselbe nach abgelaufener und noch bestehender Perisplenitis unter zwei Bedingungen wahr, einmal ausschliesslich während der Athembewegungen, wobei sich die beiden mit Entzündungsproducten bedeckten und dadurch rauh gewordenen Blätter des Peritoneum der Milz aneinander verschieben und ein bald feines Reiben, bald ein rauhes Knarren erkennen lassen, sogenanntes Neulederknarren, und das anderemal dauernd, auch während der Athempausen oder bei angehaltenem Athem, wenn sich Auflagerungen auf der Milzkapsel gebildet haben, welche beim Druck auf dieselben ein feines Knistern und Reiben erkennen lassen. Diese Geräusche, welche man auch deutlich durch das Gehör wahrnehmen kann, macht man sich am besten dadurch erkennbar, dass man entweder mit den Fingerspitzen oder mit der flachen Hand leicht drückende, streichende oder rotirende Bewegungen auf die Milzoberfläche ausübt. Hört das Reiben, nachdem es längere Zeit bestanden hat, auf, während gleichzeitig die früher respiratorisch-bewegliche Milz nicht mehr den Athembewegungen ent-

sprechend auf- und abgleitet, so ist daraus der Schluss gerechtfertigt, dass die Milz adhärent geworden und an die Bauchwand fixirt ist. Doch darf man aus dem Auftreten und Bestehen von Reibegeräuschen keineswegs den Schluss ziehen, dass es zu Adhäsionen der Milz kommen müsse, ein Trugschluss, der dem Operateur u. A. unerwartete Verlegenheiten bereiten könnte. Wie schon angedeutet, pflegen bei sehr grossen Tumoren diese Kapselentzündungen ganz circumscript zu sein und ihren Sitz häufig zu ändern, so dass wir bald an dieser, bald an jener Stelle Reibegeräusche finden.

Bei der weiteren Betastung der Milzoberfläche werden wir darauf zu achten haben, ob das Milzgewebe ganz homogen, elastisch oder abnorm resistent ist, ob gleichmässig oder uneben und höckerig, ferner, ob sich Knoten eingelagert finden, eventuell, wie deren Beschaffenheit und Grösse ist, endlich ob sich an einer Stelle Fluctuation nachweisen lässt. Aus allen diesen Feststellungen kann man sehr wichtige Schlüsse ziehen, namentlich ist der Grad der Härte und Elasticität von grosser Bedeutung.

Eine der wichtigsten Feststellungen ist die von etwa vorhandener Fluctuation. Das Gefühl der Fluctuation kann man am deutlichsten dadurch hervorrufen, dass man den zweiten und dritten Finger jeder Hand in der Entfernung von einigen Centimetern auf die Geschwulst fest auflegt und abwechselnd bald mit den Fingern der einen oder andern Hand auf den Tumor drückt. Durch die jedesmalige Verdrängung der Flüssigkeit wird das Gefühl der Fluctuation erzeugt. Ist der betreffende, zu untersuchende Tumor kein solider, sondern mit Flüssigkeit gefüllt, so wird man bei Anwendung der eben beschriebenen Untersuchungsmethode eine eigenthümlich schaukelnde Bewegung in derselben wahrnehmen, welche sich wellenförmig von den Fingern der einen zu denen der andern Hand fortpflanzt und für das Tastgefühl jene eigenartige Erscheinung hervorruft, welche wir als Fluctuation bezeichnen. Je dünnflüssiger der Inhalt der Cyste ist (seröse Cysten, Hydatiden), desto feinwelliger erscheint uns diese Bewegung, während bei dickflüssigem Inhalt (Abscessbildung, Dermoidcyste etc.) die Wellen entsprechend umso träger und schwerfälliger abzulaufen scheinen. Ist die Cyste sehr prall gefüllt, so ist zuweilen keine Fluctuation nachzuweisen; dieselbe tritt aber auf, sobald man einen Theil der Flüssigkeit durch Punction entleert hat. Der Nachweis der Fluctuation kann dadurch erleichtert werden, dass man sich von der Lendengegend aus die Milz nach vorn entgegendrücken lässt; auch kann man in diesen Fällen durch geeignete kurze Stösse in der Lendengegend ein sehr schönes Ballotement hervorrufen. Man lege zur Wahrnehmung desselben die linke Hand vorn flach auf die Geschwulst auf und übe mit den Fingern der

rechten Hand durch kurzen Anschlag in der Lendengegend die erwähnten Stösse aus, welche durch das Organ fortgeleitet und auf die linke Hand übertragen werden. Dieses Ballotement ist auch, worauf ich sehr nachdrücklich hinweisen möchte, gelegentlich bei nicht-cystischen Milztumoren geringeren Umfangs sehr deutlich wahrnehmbar.

Eine andere, nicht minder wichtige, ebenfalls nur über cystischen Tumoren wahrnehmbare Erscheinung ist das sogenannte Hydatidenschwirren, worauf wir im Capitel »Milzechinococcus« ausführlicher eingehen werden. Ebenso schwankend wie die Angaben über den Ort und die Art seiner Entstehung, sind diejenigen über die Häufigkeit desselben. Während Frerichs es in der Hälfte seiner Fälle gefunden haben will, hat Mosler es nur in 2 Fällen und Finsen unter 205 Fällen nicht einmal beobachtet. Ich glaube, man kann aus der grossen Verschiedenheit der Angaben und der Beschreibung des Phänomens schliessen, dass nicht alle Autoren dieselbe Erscheinung unter diesen Begriff subsummiren. Nach meinen eigenen Erfahrungen ist das Hydatidenschwirren in der That eine Art sehr deutlicher Fluctuation mit einem jedoch sehr charakteristischen, lange nachhallendem Erzittern der die Geschwulst umgebenden Membran verbunden. Diese letztere Erscheinung äussert sich nicht immer in der gleichen Weise, indem die Wellen, welche dieses Erzittern zu Stande kommen lassen, dem Tastgefühl bald als sehr zart, kurz und fein, bald als sehr lang und grob erscheinen. Je nachdem das Eine oder das Andere der Fall ist, empfängt man einen wesentlich verschiedenen Eindruck, den man nur bei grosser Uebung und Erfahrung auseinanderhalten und richtig deuten wird. Ich möchte den Eindruck am besten vergleichen mit dem Gefühl, welches man empfindet, wenn man eine Anzahl Echinococcusblasen oder geronnener Fleischgallerte in die zusammengelegten und geschlossenen Hände nimmt und schüttelt. Manchmal sind die Wellen so grob, dass sie dem Tastsinn eine ähnliche Empfindung erzeugen, wie das Brummen dem Ohr. Man nimmt das Schwirren am besten beim Percutiren mit Plessimeter und Hammer wahr. Wenn man ersteres auf die fluctuirende Stelle der Milz oder in deren nächster Umgebung auflegt, während der Ulnarrand der linken Hand, mit welcher man das Plessimeter gefasst hält, sich auf die Bauchdecken stützt, so nimmt man mit demselben beim kurzen raschen Percussionsanschlag das Vibriren oder Erzittern oder Schwirren wahr. Sehr deutlich kann man es auch wahrnehmen, wenn man während des Percutirens der Cyste das Plessimeter mit Daumen und Zeigefinger der linken Hand gefasst hält und nach dem jedesmaligen Hammerschlag die Finger mit dem Plessimeter noch einige Zeit liegen lässt; alsdann nimmt man die Erscheinung sehr schön am

Daumenballen der linken Hand wahr. Ich glaube nicht, dass letztere ausschliesslich in der Flüssigkeit des Sackes, ganz unabhängig von Tochterblasen und deren Membranen entsteht, mithin also auch unter anderen pathologischen Bedingungen, wie namentlich bei Ascites, Ovarientumoren, Hydronephrose u. A. vorkommt, sondern halte das Hydatidenschwirren vielmehr für ein Phänomen, das dem Echinococcus eigen und für diese Erkrankungsform charakteristisch ist. Ich habe es ebenso oft gefunden, als vermisst, aber nur in solchen Fällen angetroffen, die durch das Vorkommen zahlreicher Tochterblasen ausgezeichnet waren. Man nimmt das Phänomen in demselben Falle nicht zu allen Zeiten überhaupt oder mit gleicher Deutlichkeit wahr. Vielmehr ist es abhängig von den physikalischen Verhältnissen, unter denen die Spannung der Cystenwand, eventuell auch der Bauchwand, obenan steht. Pralle oder zu geringe Spannung des Sackes verhindert das Zustandekommen desselben. Wiederholt vermisste ich es über Echinococcussäcken, die sehr prall gespannt waren, konnte es aber sofort nachweisen, nachdem in Folge von Aspiration von 10—15 cm^3 Flüssigkeit die Spannung des Sackes erheblich abgenommen hatte.

Ganz besonders schön ist die Milz, auch wenn sie nur kaum oder ganz wenig vergrössert ist, bei denjenigen Zuständen zu fühlen, welche wir als Entero- oder Splanchnoptose bezeichnen. In diesen Fällen kommt noch etwas Anderes hinzu, worauf ebenfalls nachdrücklichst hingewiesen werden muss. Ich habe schon im Jahre 1887 als der Erste darauf aufmerksam gemacht, dass man bei Frauen, zumal auf der rechten Seite, aber auch links, die Nieren ausserordentlich häufig fühlen kann, und dass man die respiratorische Beweglichkeit und Bewegung derselben als physiologische Function mit absoluter Regelmässigkeit nachweisen kann. Bei Frauen mit Enteroptose wird man die Fühlbarkeit der Nieren fast niemals vermissen, und hier kann man gewöhnlich auch mit derselben Untersuchungsmethode g l e i c h z e i t i g Milz und linke Niere, respective Leber und rechte Niere sehr schön fühlen. Bei alleiniger Untersuchung mit der rechten Hand, welche man in der oben beschriebenen Weise an den linken Rippenbogen applicirt, stösst bei tiefer Inspiration die Milz gegen die Fingerspitzen, während man die Niere g l e i c h z e i t i g gegen die untere Fläche der Fingerspitzen andrängen fühlt.

Viel schöner und prägnanter kommt dies bei der bimanuellen Untersuchung zum Ausdruck, wobei man während tiefer Inspirationen nicht nur die Milz gegen die Fingerspitzen der rechten Hand anstossen fühlt, sondern den unteren Abschnitt der linken Niere, respective das ganze Organ zwischen die Hände bekommt und in seiner charakteristischen Form aufs deutlichste erkennen kann. Die Niere unterscheidet sich von der Milz, abgesehen von der charakteristischen Form und Gestalt, durch

eine ganz besondere Eigenthümlichkeit, welche ihr ebensogut zukommt, wie sie der Milz abgeht. Diese besteht darin, dass sich im Gegensatze zur Milz die mit der Inspiration abwärts steigende Niere »schwippend« nach aufwärts drücken lässt, eine so eigenartige Erscheinung, dass Jeder, der sie einmal wahrgenommen hat, sie niemals wieder vergisst.

In denjenigen Fällen, in welchen Milz und Leber gleichzeitig sehr bedeutend vergrössert sind (wie z. B. bei der hypertrophischen Lebercirrhose) und beide Organe nahe der Mittellinie oder häufiger links von derselben, etwa in der linken Mamillarlinie aneinanderstossen, mithin durch die Percussion nicht zu trennen sind, ist es sehr wichtig, durch die Palpation die Verhältnisse aufzuklären. Gewöhnlich kann man in diesen Fällen eine deutliche Furche fühlen, welche entweder der Incisura pro ligam. suspens. der Leber entsprechen oder die Grenze zwischen beiden Organen darstellen könnte. Ich bin häufig bei meinen Untersuchungen vor diese Frage gestellt worden, und habe sie zuerst unentschieden gelassen. Bei den Sectionen hat es sich ausnahmslos herausgestellt, dass in solchen Fällen die fühlbare Furche stets derjenigen Stelle entsprach, an welcher Leber und Milz sich berührten, häufig so innig, dass sie wie aneinandergekeilt erschienen. Auch konnte man bei den Sectionen deutlich die intra vitam gefühlte Furche erkennen, wo die im Uebrigen sich berührenden Organe eine schwache Lücke freiliessen. — Dass in solchen Fällen die Incisurae lienales nicht gefühlt werden können, liegt auf der Hand.

3. Percussion.

Man unterscheidet an der Milz ein oberes und ein unteres Ende, einen vorderen und einen hinteren Rand, eine äussere und eine innere Fläche. Die Milz liegt links von der Wirbelsäule zwischen der neunten bis elften Rippe so, dass ihre Längsachse etwas schräg (von medianwärts und oben nach lateralwärts und unten) steht, indem sie entweder dem Verlauf der zehnten Rippe folgt, oder mit der letzteren einen spitzen Winkel bildet. Das meistens etwas stumpfere obere Ende ist etwa zwei Fingerbreiten von der Wirbelsäule entfernt. Das untere Ende pflegt die Axillarlinie nur wenig nach vorne zu überschreiten. Der vordere Rand der Milz ist meistens mit Einkerbungen versehen und pflegt etwas schärfer zu sein, als der hintere. Die convexe äussere Fläche grenzt an die Concavität des Zwerchfells; die innere wird durch eine längsverlaufende Kante in 2 leicht convexe Abschnitte getheilt, von denen der vordere grössere an den Blindsack des Magens grenzt, während der hintere kleinere sich an das obere Ende der linken Niere anlegt und mit dem

Schwanz des Pankreas verbunden ist. Die Länge und Breite der Milz ist etwa so gross, wie die des Herzens, die Grundform derselben ist rhomboidal, oft mehr oval.

Für die Percussion der Milz kommen in höherem Grade als für die anderen Organe die Beziehungen der Milz zu ihrer Umgebung in Frage. Die Schwierigkeit der Milzpercussion besteht hauptsächlich darin, dass man nur im Stande ist, den unmittelbar an der Brustwand anliegenden Theil des Organs direct nachzuweisen. Da ein Theil der Milz hinter dem Lungenrande verdeckt ist, ein anderer Theil an die linke Niere, ein Dritter an den Magen und das Colon grenzt, so werden wir nur im Stande sein, die Grenzen zwischen Lunge und Milz und andererseits den vorderen Rand der letzteren mit Sicherheit nachzuweisen. Der obere Rand der Milzdämpfung, also die Grenze zwischen bedecktem und unbedecktem Theil der Milz, wird durch die untere Grenze der Lunge gebildet, welche annähernd in gleicher Höhe wie rechts verläuft. Diese Grenzlinie findet sich neben dem Brustbein am unteren Rand der sechsten, in der Mamillarlinie am oberen Rand der siebenten, in der Axillarlinie am unteren Rand der siebenten oder achten, in der Scapularlinie an der neunten und neben der Wirbelsäule an der elften Rippe. Sie rückt bei tiefer Expiration weiter nach oben, bei tiefer Inspiration und beim Liegen auf der rechten Seite herab, um bei tiefster Einathmung bis zur unteren Grenze des Pleurasackes herabzusteigen und den sogenannten Complementärraum vollständig auszufüllen. Wenn man demnach die Milz in der Rücken- oder besser in der rechten Seitenlage percutiren will, so percutire man in der mittleren Axillarlinie, während der zu Untersuchende ruhig und langsam athmet, von oben nach dem Rippenbogen zu abwärts, wobei man leise aufschlägt.

Gelangt man nun allmälig in die Gegend der achten Rippe an die Lungenmilzgrenze, so wird der Lungenschall allmälig mehr und mehr gedämpft; jedoch erwarte man nicht, eine so absolute und intensive Dämpfung zu finden, wie etwa über der Leber. Nachdem man nun diejenige Stelle ausgemittelt hat, wo der Schall die grösste Intensität der Dämpfung bei leisem Anschlag zeigt, so bezeichne man diese »obere Milzgrenze« mit einem farbigen Stift und percutire in derselben Verticalen weiter nach abwärts. Je mehr man sich dem halbmondförmigen Raum nähert, um so tympanitischer wird der Schall, bis er endlich in den ganz hellen Schall des Magens übergeht. Diese »untere Milzgrenze« kann man nur bei ganz leisem Anschlage herauspercutiren; man muss sich dabei indess gegenwärtig halten, dass, wenn der Fundus des Magens mit Speisebrei angefüllt ist, er einen dumpfen Schall gibt, wobei eine Abgrenzung von der Milzdämpfung überhaupt nicht möglich ist. Noch schwerer wird die Abgrenzung sein, wenn der Fundus stark mit Luft

gefüllt ist, und der laute tympanitische Schall desselben die Dämpfung, welche die dünne Milz gibt, übertönt. Gelingt es, die untere Grenze nachzuweisen, so findet man dieselbe einige Fingerbreiten vom unteren Rippenbogen entfernt.

Ist man im Stande, dieselbe durch die Percussion nachzuweisen, so bezeichne man dieselbe ebenfalls mit einem farbigen Stift. Dieselbe wird etwa 4—6 cm unterhalb der oberen Grenze zu liegen kommen. Ist es gelungen, diese beiden parallel verlaufenden Grenzlinien zu finden und aufzuzeichnen, so muss man nun ferner suchen, den dieselben verbindenden vorderen Rand zu finden. Zu diesem Zweck percutire man in verschiedenen Richtungen von vorn radienförmig auf die gezeichnete Figur zu, bis es gelingt, die Verbindungslinie, die den vorderen Rand darstellt, zu finden. Dieselbe liegt gewöhnlich in einer Schrägen, welche von der linken Articulatio sternoclavicularis nach der Spitze der elften Rippe gezogen und als Linea costoarticularis bezeichnet wird. Dieselbe bleibt ebenfalls mehrere Querfingerbreiten vom Rippenbogen entfernt. Bei normaler Grösse der Milz gelingt es fast niemals, mehr von den Grenzen des Organs auf die Brustwand zu projiciren, als bisher beschrieben, namentlich gelingt es fast niemals, den nach der Wirbelsäule zu gelegenen hinteren Abschnitt der Milz nachzuweisen.

An der Lungenmilzgrenze gelingt es fast ausnahmslos sehr schön, die Bewegungen des Zwerchfells und das Herunter- und Aufwärtssteigen der Lunge zu demonstriren. Wir bringen zu diesem Zwecke die linke Körperseite zunächst in gute Beleuchtung und lassen den zu Untersuchenden möglichst tief respiriren. Nun erblicken wir die Bewegung des Zwerchfells, dessen Amplitude wir auf die Brustwand aufzeichnen. Der obere Strich entspricht dem Hochstand des Zwerchfells und der Milzgrenze bei tiefster Exspiration. Legen wir hier das Plessimeter auf und percutiren daselbst, so erhalten wir Milzdämpfung; lassen wir nun tief einathmen, während wir auf derselben Stelle percutiren, so hören wir anstatt der früheren Dämpfung lauten Lungenschall, den wir so weit nach abwärts verfolgen können, als die Lunge sich bei tiefster Inspiration ausdehnt und die Milz überlagert. Wiederholen wir dasselbe Experiment am unteren Milzrande, so steigt die Milz bei tiefster Inspiration um eben so viel nach abwärts, den halbmondförmigen Raum entsprechend verkleinernd.

Da nach den obigen Auseinandersetzungen das obere Drittel der Milz für die Percussion verborgen bleibt, so muss der percutorisch gefundene Längendurchmesser der Milz um dieses Stück kleiner sein, als der anatomische. Die Breite der Milzdämpfung beträgt im Durchschnitt 5—6 cm.

So schwierig die Percussion einer normalen Milz häufig ist und sein kann, um so viel leichter ist es, eine pathologisch vergrösserte Milz

herauszupercutiren, namentlich in denjenigen Fällen, in welchen der vordere Milzrand bis an den Rippenbogen heranreicht. Besonders schwierig kann der Nachweis selbst einer vergrösserten Milz wegen Tympanie werden, wenn der aufgeblähte Darm die Milz weit in die Höhe gedrängt hat, oder die meteoristisch aufgeblähten Darmschlingen die Milz überlagern. Beim Typhus abdominalis ist die Milz wegen des Meteorismus gewöhnlich mehr nach hinten gelegen, wodurch sich Typhusmilzen besonders von anderen acuten Milztumoren unterscheiden.

Um sich von der Zu- oder Abnahme der Milztumoren zu überzeugen, bezeichnet man am besten die Grenzen der Dämpfung mit farbigen Stiften; doch untersuche man die Kranken stets genau in derselben Lage, weil man sich sonst, namentlich bei beweglichen Milzgeschwülsten, leicht täuschen kann. Eine ganz praktische Methode hat O. Schellong namentlich bei Malariakranken angewendet, um sich ein Bild davon zu verschaffen, ob und wie weit eine Milzdämpfung bei derselben Person sich im Verlauf der Krankheit ändert. Er vermerkt die Percussionsgrenzen der Milz farbig auf der Haut des Kranken. Alsdann legt er Pauspapier auf die Milzgegend und macht zunächst Marken auf demselben, um die Lage des Papieres zu fixiren; vor allem wird der Rippenbogen vermerkt. Dann paust er die Figur der Milzdämpfung durch. Bei erneuter Untersuchung wird zunächst das Ergebniss der neuen Milzpercussion aufgetragen, dann die bei der vorausgegangenen Untersuchung durchgepauste Figur der Milzdämpfung aufgelegt, und das neue Resultat mit dem vorherigen verglichen.

Unter Umständen ist die genaue Ermittlung der Grösse und Lage der Milz von besonderen Schwierigkeiten begleitet, ja selbst unmöglich, so bei Flüssigkeits- und Gasansammlungen in der linken Pleurahöhle, bei bedeutenden Pericardialexsudaten, bei meteoristischer Auftreibung des Magen- und Darmcanals, bei freien Luftergüssen in die Bauchhöhle in Folge von Magen- und Darmperforation, bei Geschwülsten benachbarter Organe: des linken Leberlappens, der linken Niere, des Pankreas, Mesenterium, Omentum, im Lig. latum, eventuell in neugebildeten Mesenterialplatten in Folge chronisch-entzündlicher Processe, bei abgesackten Exsudaten in dieser Gegend u. A. Anhaltspunkte kann man in solchen Fällen nur durch genaueste Untersuchung des speciellen Falles gewinnen.

Verkleinerungen der Milz sind sehr schwer und mit Sicherheit wohl nur dann zu bestimmen, wenn man durch frühere Untersuchungen die Grösse der Milz genau kennt. Ausdehnung des Magens und der Darmschlingen durch Luft kann die Milzdämpfung kleiner erscheinen lassen, als sie in Wirklichkeit ist. Atrophische Zustände alter Leute können zu wirklicher Verkleinerung der Milz führen.

Ich habe schon früher die Palpation der Milz als die souveräne Methode der Untersuchung bezeichnet und muss hier noch einmal hervorheben. dass ich auf die Percussion der Milz wenig Werth lege. Die Gründe hiefür sind in der Darstellung der Percussion zum Ausdruck gelangt. Nur da. wo ich die Milz sicher und bestimmt fühlen kann, halte ich mich für berechtigt, ein sicheres Urtheil über deren Grösse und Beschaffenheit abzugeben. Von Wichtigkeit ist die Milzpercussion in Fällen von Wandermilz. wenn es sich darum handelt, nachzuweisen, dass die Milz an normaler Stelle fehlt.

4. Durchleuchtung nach Röntgen.

Bei der Durchleuchtung des Thorax erhält man unter günstigen Verhältnissen, regelmässig bei Kindern, auf dem Bariumplatincyanürschirm einen Schattenriss der Milz; bei der Athmung sieht man deren Excursionen (Levy-Dorn).

G. Rosenfeld äussert sich in seinem Buch: »Die Diagnostik innerer Krankheiten mittelst Röntgenstrahlen« folgendermassen über die Untersuchung der Milz: »Von der Milz sieht man oft den oberen, inneren, hinteren Rand. Es ist eine nach aussen concave Linie, die von oben nach unten zieht, welcher der am öftesten zu beleuchtende Theil der Milz ist. Geht sie weit nach aussen, so ist sie in meinen Fällen bei Erwachsenen der Beobachtung zugängig gewesen, während sie sich bei Kindern photographiren liess. Sie erscheint dann als ein etwa 5 cm breiter und etwa 7 cm hoher Schatten zur Seite des Magens, der mehr oder weniger der bekannten Milzfigur entspricht. Stark vergrösserte Milzen lassen sich im günstigsten Fall bei dünnleibigen Personen einigermassen übersehen, doch ist im Allgemeinen von der Durchleuchtung der Milz auf dem Schirmbild nicht allzuviel zu erhoffen, dagegen sieht man die Milz leidlich auf Photogrammen.«

5. Die Probepunction.

Ueber die Methode und den Werth der Probepunction habe ich mich in den Capiteln über Cysten und Hydatidengeschwülste der Milz so erschöpfend ausgesprochen, dass ich es mir versage, an dieser Stelle näher darauf einzugehen. Die Probelaparotomie, respective Punction, wird da in Frage kommen, wo man durch Palpation das Bestehen von Fluctuation nachgewiesen hat. Hier wird man lediglich durch Untersuchung der Flüssigkeit endgiltig feststellen können, welcher Natur der cystische Tumor ist. Dabei kommt in Frage

der Inhalt von: serösen, Blut-, Dermoidcysten, Gallenblasengeschwülsten, Hydronephrosen, Hydatidensäcken, Abscessherden, abgekapselten Exsudaten, Blutergüssen, Pankreascysten etc. Indess können, selbst wenn wir die Natur der cystischen Geschwulst festgestellt haben, doch noch Zweifel darüber bestehen bleiben, in welchem Organ dieselbe ihren Sitz hat. Haben wir beispielsweise Haken oder Scolices in einer Punctionsflüssigkeit aufgefunden, so wissen wir, dass es sich um einen Echinococcus handelt; die differentielldiagnostischen Schwierigkeiten aber, welche sich aus dem Sitz der Cyste ergeben, können durch die Probepunction nicht gehoben werden. Vielmehr werden wir versuchen müssen, mit Hilfe aller übrigen Untersuchungsmethoden den Sitz der Cyste zu eruiren. Dabei kann eventuell in Frage kommen, den Dickdarm mit Wasser oder Luft anzufüllen und die Schallveränderungen, welche sich hieraus und aus der Wiederentleerung des Darmes ergeben, für die Diagnose zu verwerthen. Namentlich wenden wir diese Methode an, wenn es sich um Differentialdiagnosen zwischen Milz und Niere handelt. Auch hierauf wird bei Besprechung der Cysten näher eingegangen werden.

Absolut ausschlaggebend für Art und Sitz der Cyste kann das Resultat der Punction sein, wenn sich in der Punctionsflüssigkeit solche Stoffe finden, welche für ein bestimmtes Organ specifisch sind, wie Galle für die Leber (bei Hydrops cystidis felleae), Harnstoff für die Nieren (bei Hydronephrosen), Bestandtheile des pankreatischen Saftes für das Pankreas (bei Pankreascysten).

Seit dem Aufleuchten der bacteriologischen Aera hat man vielfach systematisch die Milz bei Typhuskranken punktirt, um Material zur bacteriologischen Untersuchung zu haben und die Punctionsflüssigkeit auf etwaigen Gehalt an Typhusbacillen zu untersuchen. Die in solchen Fällen wegen ihrer Gefährlichkeit mit Recht angefochtene Probepunction ist durch das Widal'sche Verfahren unnöthig geworden. Dasselbe besteht darin, dass Blutserum von Typhuskranken mit einer Typhuscultur im Verhältniss von 1 : 10 gemischt wird. Tritt Agglutination der Bacillen ein, so ist auf Typhus zu schliessen. Widal gibt zwei Verfahren an, ein makro- und ein mikroskopisches. Beim ersteren werden 4 cm^3 Typhusbouilloncultur mit 8 Tropfen Serum versetzt. Nach 12—24 Stunden ist die bisher gleichmässig getrübte Bouillon klar geworden, die einzelnen Keime sind zu Häufchen verklebt und zu Boden gesunken. Das mikroskopische Verfahren verläuft folgendermassen: 1 Tropfen Serum wird mit 10 Tropfen Typhuscultur zusammengebracht und dann im hängenden Tropfen untersucht.

Meist sofort, jedenfalls nach einer Viertel- oder halben Stunde, erkennt man, dass die Bacillen unbeweglich, paralysirt und zu Häufchen

verklebt, agglutinirt sind. Dies sind die Grundzüge des Verfahrens, für welches Modificationen und Cautelen in grosser Zahl jetzt in der Ausbildung begriffen sind.

Die Physiologie der Milz.

Unsere Kenntniss von der Function der Milz ist noch sehr gering.

Der Weg, der häufig eingeschlagen wird, um über die Bedeutung eines Organes Aufschluss zu gewinnen, die Exstirpation desselben, hat für die Milz das Dunkel nur wenig aufgehellt. Festgestellt wurde zunächst, dass die Milz ohne wesentlichen Nachtheil für den Organismus entfernt werden kann; dies beweisen Thierversuche und chirurgische Eingriffe beim Menschen. Für die Frage kommt auch noch die Thatsache in Betracht, dass in freilich sehr seltenen Fällen angeborener Mangel der Milz ohne krankhafte Folgeerscheinungen beobachtet worden ist. Hat die Milzexstirpation, abgesehen davon, dass sie keinerlei krankhafte Erscheinungen, sogenannte Ausfallserscheinungen, hervorruft, erkennbare Folgen? Darüber herrscht noch keine volle Klarheit. Mehrfach ist nach Milzexstirpation eine Vergrösserung der Lymphdrüsen beobachtet worden, die als Ausgleichserscheinung zu deuten wäre. Aber die Vergrösserung der Lymphdrüsen ist durchaus nicht constant. Viel constanter ist eine andere Erscheinung, die sich aus den Beziehungen zwischen Milz und Knochenmark in ihrer gemeinsamen Eigenschaft als blutbereitende Organe ergibt. Es hat den Anschein, als ob die hämatopoetische Thätigkeit des Knochenmarkes nach Milzexstirpation gesteigert ist. Auch hierbei würde es sich um eine Ausgleichserscheinung handeln, indem das Knochenmark ein Plus an Arbeit leistet, entsprechend dem Ausfall der sistirten Thätigkeit der Milz.

Von Interesse ist noch die Beobachtung, dass es bisweilen nach Milzexstirpation zu Neubildungen im System der Lymphdrüsen kommt, die als milzersetzende Organe gedeutet worden sind. (Vgl. Capitel »Exstirpation der Milz«.) Bei Fröschen sah man nach Milzexstirpation am Darm braunrothe Knötchen entstehen. Tizzoni sah Neubildungen von Milzen im Netze von Pferden und Hunden nach Verödung des Milzparenchyms und der Milzgefässe. Ebenso hat Mosler nach Exstirpation einer Milz beim Hunde die Neubildung zahlreicher, im Netz und Mesenterium liegender milzähnlicher Gebilde constatirt. Dieselben erwiesen sich als teleangiektatisch-hämorrhagische Lymphome.

Das Volumen der Milz ist vermöge ihres Gehaltes an glatten Muskelfasern veränderungsfähig. Reizung derselben oder ihrer Nerven, einerseits

durch Kälte oder Elektricität, andererseits durch Chinin, Secale und andere Mittel, führt zur Contraction der Milz. Das Organ verkleinert sich, indem es gleichzeitig abblasst und granulirt erscheint. Im Gegensatze dazu vergrössert sich die Milz, wenn die Nerven durchschnitten werden. Landois sah hiebei nach Ausrottung der zerstreut am Hilus liegenden Nervenästchen herdweise Vergrösserung der Milz unter blaurother Färbung auftreten. Auf Lähmung der Nerven wird auch die Vergrösserung der Milz bei Infectionskrankheiten vielfach zurückgeführt; als Agens für die Nervenlähmung sollen hiebei die specifischen Krankheitsgifte wirken. Zu beachten ist dabei aber noch der Einfluss des Fiebers und ausserdem die Invasion von Mikroorganismen in das Organ. Weiterhin vergrössert sich die Milz abhängig von der Nahrungszufuhr. Man findet die Milz einige Stunden nach der Verdauung, zu der Zeit, wo die Verdauungsorgane nach bewältigter Arbeit wieder blutärmer werden, voluminöser. Aus diesen Befunden hat man geschlossen, dass die Milz zugleich einen Regulator für die mittlere Blutfülle der Verdauungsorgane abgibt. Anzuschliessen ist hier die verwandte Beobachtung, dass bei Verkleinerung der Milz durch Reizung sich kurz anschliessend die Leber wie durch Injectionsdehnung vergrössert.

Für die einschlägigen Verhältnisse ist noch eine von Roy festgestellte Thatsache wichtig. Darnach ist die Blutbewegung durch die Milz nicht nur von dem Blutdrucke in der Milzarterie abhängig, sondern wesentlich auch von der Contraction der glatten Muskelfasern der Kapsel und der Trabekel, die sich in rhythmischen Bewegungen befinden.

Eine wesentliche Bedeutung hat die Milz für die Blutbereitung. Ihr fallen hiebei zwei Aufgaben zu, die anscheinend einander entgegengesetzt sind. Einmal entstehen in ihr neue Lymphoidzellen. Die Milz ist die Hauptbildungsstätte der weissen Blutkörperchen. Im Milzvenenblute findet man regelmässig zahlreiche Lymphoidzellen; viele davon gehen in der Blutbahn durch fettige Entartung zu Grunde. Eine excessive Steigerung der Bildung weisser Blutkörperchen in der Milz findet sich bei der lienalen Leukämie.

Andererseits wird die Milz als Auflösungsorgan von Blutkörperchen, und zwar der rothen, in Anspruch genommen. Insbesondere sind es Köllicker und Ecker, die in der Milz ein Einschmelzungsorgan der rothen Blutkörperchen sehen. Diese Annahme stützt sich im Wesentlichen auf einen eigenartigen Befund im Milzblute, auf das Vorkommen der blutkörperchenhaltigen Zellen. Es sind dies grosse, weisse, protoplasmareiche zellige Gebilde, die vermöge ihrer Amöboidbewegung rothe Blutkörperchen in sich aufgenommen haben. Die rothen Blutkörperchen machen in ihren Wirthen, den Lymphocyten, regressive Veränderungen

durch, sie zerfallen: ihr Hämoglobin gibt den Grundstock für das dem Hämatin ähnliche Milzpigment ab. Für die Bedeutung der Milz als Einschmelzungsorgan der rothen Blutkörperchen spricht ausser dem eisenhältigen Pigment das sonstige chemische Verhalten der Milz. Ausser den gewöhnlichen Bestandtheilen des Blutes finden sich einige höher oxydirte Stufen der Eiweisskörper, wie Leucin, Tyrosin, Xanthin, Hypoxanthin, Taurin. Dazu kommt noch als verstärkend das Auftreten der Salze der rothen Blutkörperchen im Milzsafte.

Ueber die Innervation der Milz ist das Folgende bekannt: Die Nerven der Milz haben ihr Centrum im verlängerten Mark. Die Erregung dieses, namentlich auch Erstickung, ruft Zusammenziehung der Milz hervor. Von dem verlängerten Marke aus verlaufen die Fasern durch das Rückenmark, in dem vom ersten bis vierten Halswirbel Ganglionzellen liegen sollen, die gleichfalls auf die Milzcontraction einwirken, weiter durch den linken Nervus splanchnicus, das Ganglion semilunare bis an das Milzgeflecht (Landois).

Unter normalen Verhältnissen schon wechselt die Milz ihr Volumen, wie schon oben ausgeführt, in Abhängigkeit von der Verdauungsthätigkeit. Diese leichte Anpassung macht die Thatsache leichter verständlich, dass die Milz so überaus prompt auf die Invasion von pathogenen Bakterien in den Organismus mit Schwellung reagirt. In welchem Masse die verschiedenen in Frage kommenden Ursachen (Fieber, Bakterien, Toxine) hiebei mitwirken, bedarf noch der Klärung. Infections- und Intoxicationsversuche an entmilzten Thieren versprechen hier die Sachlage aufzuhellen. Für die Pathologie wichtig ist die experimentell-pathologisch erwiesene Thatsache, dass Druck auf die Milzvene das Organ leicht zum Schwellen bringt. Es erklärt sich dadurch die Milzschwellung bei Stauung im Pfortadergebiet.

Das Abschwellen der in Folge von Infectionskrankheiten intumescirten Milzen bei Darreichung von Chinin und anderen Fiebermitteln deutet Binz als Folge der gehemmten oder wenigstens eingeschränkten Leukocytenproduction.

DIE KRANKHEITEN DER MILZ.



Bildungsfehler und Anomalien der Lage der Milz.

Die Hemmungsbildungen und Bildungsfehler der Milz haben nur geringes praktisches Interesse, da sie verhältnissmässig sehr selten bei gesunden, sonst normal entwickelten Individuen angetroffen werden. Ueberdies stellt die Milz ein zum Leben nicht durchaus erforderliches Organ dar, da beim Fehlen oder nach operativer Entfernung derselben (sogenannte Splenektomie), ihre Function von anderen Organen, hauptsächlich von der Schilddrüse, den Lymphdrüsen und dem Knochenmark übernommen wird. Da wir auf diese wichtige physiologische Frage bei dem Abschnitt »Splenektomie« ausführlich einzugehen haben werden, so verweisen wir den Leser darauf und geben hier nur eine Zusammenstellung der wichtigsten Formen der Hemmungsbildungen, wobei ich der reichlichen Zusammenstellung von C. F. Heusinger folge:

Die wichtigsten Formen, unter welche man die Bildungsfehler der Milz zusammenfassen kann, sind:

1. Mangel der Milz;
2. widernatürliche Kleinheit;
3. abnorme Grösse;
4. besondere Gestalt und Theilung in mehrere Stücke, Duplicität der Milz und Nebenmilzen;
5. widernatürliche Lage.

1. Mangel der Milz.

Im bebrüteten Hühnchen zeigt sich die Milz erst in einer sehr späten Periode. So fehlt nach Paletta auch den jüngsten menschlichen Embryonen die Milz noch gänzlich. Bei den niedersten Missbildungen, den wahren Acephalen, fehlt in der Regel das ganze Pfortadersystem, Magen, Leber, Pankreas, Bauchfell und Milz. Wo sich in den Acephalen leberähnliche Organe vorfinden, da scheint meistens eine Verschmelzung der Leber mit den Nieren stattzufinden. Häufiger findet sich die Milz bei Missgeburten mit blos mangelhafter Entwicklung des Schädels, doch wird sie auch in diesen Fällen oft genug vermisst. Heusinger fand nur zwei Fälle, in denen bei vollkommener äusserlicher Ausbildung des Körpers ein angeborener Mangel der Milz beobachtet wurde.

Den einen theilt Lemery mit: Ein äusserlich vollkommen gut gebildetes und so schönes Mädchen, dass es Le Brun malen wollte, starb acht Tage nach der Geburt. Man fand keine Leber, keine Milz und keinen Darmcanal, sondern statt dieser Theile eine fleischige Masse von der Grösse des Kopfes des Kindes; sie stand mit dem Magen, aber nicht mit dem After in Verbindung und enthielt Arterien und Venen.

Die zweite Beobachtung ist entsprechend der genauen Uebersetzung des französischen Originals folgende: »Am 11. September des Jahres 1564 verschied aus diesem Leben Mathias Orrelius, ein berühmter Kaufmann zu Antwerpen, von Geburt ein Deutscher. Am 12. wurde die Leichenöffnung von kunstverständigen Wundärzten gemacht, bei welcher ich (Schenck a Graffenberg) als Arzt gegenwärtig war, um den Zustand der Verdauungswerkzeuge zu sehen, vorzüglich der Leber und der Milz, denn er hatte einige Jahre zuvor an der Wassersucht gelitten. Wir suchten daher unter dem Zwerchfell und den falschen Rippen, fanden aber keine Spur dieser Theile. Ein gewiss unerhörter, wunderbarer Fall, aber die Substanz des ganzen Darmcanals war ganz fleischig und viel fester als Muskelfleisch, so dass sie an Festigkeit fast dem Fleisch des Herzens gleichkam, die Hohlvene entsprang aus dem Darmcanal selbst, auf dieselbe Art ungefähr, wie sich die Vena portarum in dem Darmcanal zu verbreiten pflegt. Dieses war ohne Zweifel die Ursache, warum er so oft an Entzündung und Abscessen in dem Darmcanal litt, denn das, was fleischig ist, wird leichter von Entzündung und Abscessen ergriffen, als was nur häutig ist.« Haller sagt von dieser Beobachtung: »Ubi tamen credas connatorum viscerum confusam massam incisori imposuisse.«

Auch Verödung der Milz erreicht mitunter solche Grade, dass sie fast einem ursprünglichen Mangel derselben ähnlich sieht. Experimentell kann man bei Thieren hochgradigste Atrophie des Organs unter Anderem durch Arterienunterbindung erzeugen.

2. *Widernatürliche Kleinheit der Milz.*

Beim Fötus der Säugethiere und des Menschen ist die Milz umso kleiner, je weiter derselbe von der Geburt entfernt ist. Bei den Sectionen von Missbildungen Blödsinniger, aber auch ganz normal gebildeter Menschen, die zum Theil ein sehr hohes Alter erreicht hatten, fand man die Milz flachrund, dünn und so klein, dass ihr Gewicht kaum 30 g betrug.

3. *Abnorme Grösse der Milz.*

Auch diese Abnormität hat man wiederholt bei Missgeburten beobachtet, aber auch sonst gelegentlich bei normal entwickelten Individuen von höherem Alter.

Löwenwald fand bei einem 14jährigen Mädchen, welches an Caries des Hinterhauptbeines und der Schenkelknochen gelitten hatte, Wassersucht der Hirnhöhlen, sehr grosses Herz, anstatt des Magens nur eine Erweiterung des Duodenums, den Darmcanal sehr kurz und ganz gerade, Leber und Milz sehr gross, ja die Milz nicht im linken Hypochondrium, sondern mitten auf der Rückenwirbelsäule gelegen und daselbst fest angeheftet.

Pozzis fand bei einer Dame, die sehr gefrässig gewesen war, auf der linken Seite keine Spur einer Lunge, der Magen war sehr gross, der Darmcanal nur den vierten Theil so lang als gewöhnlich, die Leber kleiner, die Milz dagegen sehr gross, $6^1/_2$ Pfund schwer, das Colon weiter als gewöhnlich. Baux fand in einem von Geburt an kränklichen, dickköpfigen, aufgedunsenen Kinde, dessen Athemholen sehr erschwert war, und welches im achtzehnten Monate seines Lebens starb, eine ungeheuer grosse, in keine Lappen getheilte, übrigens natürlich beschaffene, längs des ganzen Magens auf der linken Seite gelegene Leber, auf der rechten Seite dagegen eine ebenfalls sehr grosse, sonst normal beschaffene Milz.

4. Besondere Gestalt und Theilung der Milz. Duplicität der Milz und Nebenmilzen.

In den menschlichen Föten findet man die Milz ausserordentlich häufig tief eingekerbt oder selbst in mehrere Stücke gespalten, wie dies bei den jüngsten Embryonen fast immer der Fall ist. Diese Einkerbungen erhalten sich bekanntlich als deutlich fühlbare Vertiefungen am vorderen Rande der Milz durch das ganze Leben und bilden bei der Palpation ein sehr charakteristisches Merkzeichen, welches häufig vor Verwechslungen der Milz, namentlich bei pathologischen Vergrösserungen derselben, mit anderen Organen schützt. Derartige Einkerbungen (sogenannte Crenae lienales) finden sich eine oder zwei, selbst drei in einem Organe; ihre Tiefe variiren innerhalb weiter Grenzen. Sie können gelegentlich so tief sein und so weit reichen, dass sie bis zur Abschnürung eines Theiles der Milz durch eine horizontale Furche führen.

Sehr mannigfach sind die Formveränderungen, welche die Milz unter normalen Verhältnissen und bei Missgestaltungen darbietet. So findet man Milzen von rundlicher, zungenförmiger, scheiben- oder walzenförmiger, halbkugeliger, drei- oder viereckiger Form und Gestalt. Meckel fand einmal, dass die Gestalt der Milz bei einem Fötus mit derjenigen, welche man bei den meisten Vierfüssern beobachtet, übereinkam, indem sie unten doppelt so breit war als oben.

Doppelte Milzen, entweder von gleicher und normaler Grösse und Beschaffenheit oder von äusserst wechselnder Grösse und gänzlich ver-

schiedener Form sind verhältnissmässig recht häufig beschrieben worden. Oft fanden sich dabei noch andere pathologische Abweichungen. So fehlte in einem Fall von doppelten Milzen, deren eine ganz langgezogen war, das Pankreas. In einem derartigen Fall fand sich ein »langgezogener, in zwei Hälften geschnürter« Magen.

Vielfache Spaltungen der Milz, wodurch dieselbe in 5—7 einzelne grosse Lappen abgetheilt erscheint, sind ebenfalls zahlreich beschrieben worden. In einem auch sonst berühmt gewordenen Fall von Abernechy, in welchem die Pfortader aus der unteren Hohlvene entsprang, war die Milz in sieben Lappen gespalten.

Wir müssen hier noch der sogenannten Nebenmilzen (Lien succenturiatus oder accessorius) gedenken, kleiner, meist rundlicher Gebilde von der Farbe, Consistenz und dem Aussehen der Milz, aber äusserst wechselvoller Grösse. Sie finden sich theils im Netz, theils in den Ligamenten der Milz, auch im Kopf des Pankreas und sind hirsekorn- bis walnussgross. Ihre Zahl variirt von 1—20 und darüber. Zuweilen hat jede Nebenmilz ihre eigene Arterie und Vene.

Otto fand bei einer Missgeburt die Milz von gewöhnlicher Grösse, aber durch sehr tiefe Einschnitte in eine Menge fast ganz getrennter Lappen getheilt; desto auffallender war es, dass ausserdem noch zwischen ihr und dem Magengrunde 23 völlig getrennte Nebenmilzen lagen, die sämmtlich kugelrund und von gleicher Masse, Consistenz und Farbe wie die eigentliche Milz waren, fast alle eine kleine Arterie oder Vene enthielten und eine sehr verschiedene Grösse von der eines Hirsekornes bis zu der einer grossen Erbse zeigten. Die ganze Milz hatte Aehnlichkeit mit einer Weintraube.

Heusinger fand bei einem Soldaten, der an Respirationsbeschwerden und Blausucht gelitten hatte, die Milz von so vielen Furchen und Narben durchschnitten, dass sie aus 8—12 verschiedenen, früher höchst wahrscheinlich getrennten Stücken zusammengesetzt schien, und ausserdem sassen zwischen ihr und dem Magen noch vier Nebenmilzen, welche kugelrund, übrigens der Hauptmilz ganz ähnlich waren; die grösste wog 47, die zweite 34, die dritte 3 und die vierte 2 g. Die Hauptmilz wog $^1/_2$ Pfund und war an ihrem Rande noch mehrmals eingeschnitten.

Nach Mosler theilt Rosenmüller die merkwürdige Beobachtung mit, dass er unter 400 Leichen aus dem nördlichen Deutschland nur einmal eine Nebenmilz, dagegen unter 80 Leichen von Südeuropäern kaum fünf gesehen habe, deren Milz nicht mit einer Nebenmilz versehen gewesen wäre. Diese Beobachtung wurde von Giesker bestätigt. Dagegen widerspricht Henle nach seinen Erfahrungen aus Heidelberg und Göttingen der Behauptung von Rosenmüller und Giesker. Dupuytren

gab an, dass im jugendlichen Alter, insbesondere bei Föten, das Vorkommen von Nebenmilzen ein ganz besonders häufiges sei.

Die sogenannten Nebenmilzen erweisen sich mitunter als Neubildungen. Nach Milzexstirpation bei Thieren wollen einzelne Forscher neugebildete Milzen, Nebenmilzen, entdeckt haben. Ich konnte darüber in den einschlägigen Schriften keine positiven Angaben finden. Dagegen konnte Mosler dieselben in einem sehr interessanten Fall bestätigen. Er fand unter fünfzig Milzexstirpationen einmal das grosse Netz vollkommen übersäet von dunkelrothen Knoten, welche die Grösse von einer Linse bis zu einer Bohne darboten, in ihrem äusseren Ansehen und selbst auf dem Durchschnitt grosse Aehnlichkeit mit Milzgewebe hatten. Die genauere Untersuchung von M. Roth hat dieselben als pathologische Bildungen, als teleangiektatisch-hämorrhagische Lymphome bezeichnet. Tizzoni sah bei einem jungen und einem alten Hund 2—3 Monate nach der Entmilzung die Bildung zahlreicher Knoten von der Beschaffenheit und Structur der Milz zerstreut im Netz und glaubte in diesen Gebilden echte Neubildungen, keine Nebenmilzen, erblicken zu dürfen, weil letztere nie in der grossen Zahl von 60—80 auftreten, wie es hier der Fall war, weil die von ihm beobachteten eigenthümlichen Gebilde im ganzen Netz, nicht nur im Ligamentum gastrolienale, nachweisbar waren, endlich weil er dieselben in allen Entwicklungsphasen zu verfolgen im Stande war, ja sogar in ihnen viele kernhaltige rothe Blutkörperchen erblickte.

Zu erwähnen wäre noch die interessante Thatsache, dass man bei Typhus und Leukämie die Nebenmilzen ebenso wie die Hauptmilz angeschwollen gefunden hat.

5. *Widernatürliche Lage.*

Die angeborenen Anomalien der Lage bestehen in Lagerung der Milz ausserhalb der Bauchhöhle bei Bauchspalten, sowie in grossen Nabelbrüchen, im linken Thorax bei Defecten und Hernien des Zwerchfells und endlich in Rechtslagen bei completem Situs viscerum inversus. Bei fieberhaften Krankheiten kann die links gelagerte Leber leicht als die vergrösserte Milz imponiren.

Auf die erworbenen Abweichungen der Milzlage kommen wir im Abschnitt »Wandermilz« zu sprechen.

Sehr merkwürdig ist eine Beobachtung von Preuss, der bei einem lebend geborenen Mädchen mit Bauchspalte die Milz vermisste. Nach Oeffnung des ganz normal gebildeten Magens fand er sie frei in der Höhle desselben, nur durch Gefässe mit der Schleimhaut des Magens verbunden; sie war klein, aber sonst völlig normal. Bei einem weiblichen

Anencephalus fand Klein die Milz in der linken Brustseite über dem Zwerchfell. In einem anderen Fall von Missbildung fand Blanchot die Milz hoch oben in der Brusthöhle über dem unvollkommenen Zwerchfell unter einer aus einem einfachen Lappen bestehenden Lunge. Ebenfalls bei einem weiblichen Anencephalus fand Otto die Milz nebst einem Theil der Leber und dem Colon durch das Zwerchfell in den linken Thorax gedrungen und durch kein Gefäss mit dem Magen in Verbindung stehend. Auch der erwähnte Fall von Löwenwald gehört hieher, bei welchem die Milz nicht im linken Hypochondrium, sondern auf der Rückenwirbelsäule fest angeheftet gefunden wurde.

Die Wandermilz (Dislocation der Milz).

Begriffserklärung und Allgemeines.

Normal liegt die Milz in der Tiefe des linken Hypochondriums derart, dass sie mit ihrer convexen Fläche sich an das Zwerchfell anlegt und mit ihrem hinteren stumpfen Rande in die Vertiefung hineingreift, welche die obere Hälfte des convexen Randes der Niere mit der hinteren Bauchwand bildet. Die Längsachse der Milz liegt schräge, so dass das obere Ende zugleich auch das hintere wird. Ungefähr hält die Längsachse der Milz die Richtung der Rippe in ihrer Höhenlage ein. Im Allgemeinen entspricht die Lage der Milz der 9. bis 11. Rippe: ihr oberes Ende liegt etwa zwei Fingerbreiten vor der Wirbelsäule und das untere etwa drei Fingerbreiten vom Rande des Thorax entfernt. Die Serosa der Milz ist eine Fortsetzung des Peritonealüberzuges der benachbarten Organe und geht von diesen unter Bildung mehrerer Duplicaturen auf die Milz über, deren eine als Ligamentum gastrolienale sich vom Blindsack des Magens zum Hilus der Milz, die Gefässstämme und Nerven derselben umkleidend, hinspannt; die andere, weit schmälere als Ligamentum phrenicolienale das Zwerchfell mit dem oberen Milzende verbindet; ein drittes, das Ligamentum phrenicocolicum, zieht unter der Milz hinweg zur linken Flexur des Colon. Diese Bänder sichern die Milz in ihrer Lage; das wichtigste von ihnen ist wohl zweifellos das Ligamentum phrenicolienale, das eigentliche Aufhängeband der Milz.

Die Sicherung der Milzlage ist aber nur eine bedingte. Schon bei der normalen Athmung, namentlich wenn sehr tiefe Inspirationen ausgeführt werden, wird die Milz durch das tiefer herabtretende Zwerchfell in der Richtung ihrer Längsachse verschoben, so dass man bei einiger

Vergrösserung des Organs sehr deutlich dessen unteren Rand fühlen kann. Es kommt zu einem Abwärts- und Aufwärtsgleiten der Milz, entsprechend der Athmung, welches genau der Amplitude der sichtbaren Zwerchfellbewegungen entspricht.

Zu länger dauernder Ortsveränderung der Milz kommt es in Folge von pathologischen Vorgängen oberhalb und unterhalb des Zwerchfells. Nach unten dislocirt wird die Milz durch alle Ergüsse in den linken Thorax, sei es, dass dieselben flüssig oder lufthältig sind (Hydrothorax, Pleuritis serosa, Empyem, Hämothorax, Pneumothorax, Seropyopneumothorax), sowie durch Neubildungen im linken Thorax und durch Verkrümmungen der Wirbelsäule. Durch pneumonische Infiltrationen der Lunge, sowie durch emphysematöse Vergrösserung derselben kann die Milz niemals eine Verdrängung erleiden. Eine Verschiebung nach aufwärts kommt zu Stande in Folge von freien oder abgekapselten peritonealen Ergüssen, durch Luftansammlungen in der Bauchhöhle, durch Meteorismus der Därme, durch Ascites und Abdominalgeschwülste aller Art. Es handelt sich hiebei um rein mechanische Wirkungen. Die Milzbänder setzen diesen Verschiebungen keinen Widerstand entgegen. Eingeschränkt oder ganz verhindert wird das Auf- und Abgleiten der Milz bei normaler Lage, wenn dieselbe in Folge von Perisplenitis oder das Uebergreifen von Neubildungen mit ihrer Umgebung fest verwachsen ist. In allen diesen Fällen handelt es sich, von den Verwachsungen abgesehen, um nur vorübergehende Zustände, mit deren Aufhören die Milzlage wieder zur Norm zurückkehrt.

Im Gegensatz dazu bezeichnet man eine dauernde Dislocation der Milz, welche mit einem abnormen Grad von Verschieblichkeit verbunden ist, als Wandermilz. Wenn wir den Begriff der Wandermilz in dieser Weise definiren, so müssen wir alle diejenigen Fälle aussondern, bei welchen eine an normaler Stelle gelegene Milz nach den verschiedensten Richtungen hin innerhalb mässiger Grenzen verschoben werden kann, oder bei Lageveränderungen eine Verschiebung eingeht (passiv verschiebliche Milz). Die eigentliche Wandermilz ist dadurch ausgezeichnet, dass sie an normaler Stelle fehlt und an einer ihr nicht zukommenden dauernd angetroffen wird. Eigentlich dürfte man diesen Zustand correct nur als »Dislocation der Milz« bezeichnen. Zum Begriff der Wandermilz gehört die Dislocation, verbunden mit abnormer Beweglichkeit, respective Verschieblichkeit. Sobald eine derartige Milz am falschen Ort durch Entzündung der Kapsel adhärent wird, hört sie auf zu wandern und verliert dadurch auch die passive Verschiebbarkeit. Sie ist nun also keine Wandermilz mehr, sondern nur eine dislocirte Milz. Die respiratorische Verschieblichkeit wird davon abhängen, wie das Organ nach der Dislocation gelagert ist. Liegt es ganz von Darmschlingen

umgeben in der Mitte des Abdomens oder gar im Becken, respective in einer Darmschaufel, so kann eine respiratorische Verschieblichkeit überhaupt nicht vorhanden sein, unabhängig von fehlender oder vorhandener Fixation des Organs.

Aetiologie.

Die Dislocation ist vorzugsweise bedingt durch abnorme Länge, Zerrung und Zerreissung der die Milz in ihrer Lage erhaltenden Bänder, durch die Volumszunahme und das Gewicht der chronisch erkrankten Milz und durch die Schlaffheit und Ausdehnung der Bauchdecken.

Die Nachgiebigkeit und Verlängerung der Bänder — es kommen hiebei ganz vorzugsweise die Bänder in Betracht, welche die Milz mit dem Zwerchfell und dem Magen verbinden — können angeboren oder erworben sein; im letzteren Fall ist die Dehnung der Bänder durch Trauma oder durch das Gewicht der vergrösserten Milz bedingt. Die Schlaffheit der Bauchwand ist in vielen Fällen durch Schwangerschaft hervorgerufen, so dass dadurch zum Theil erklärt wird, warum dieser Zustand nur beim weiblichen Geschlecht gefunden wird. Die Volumszunahme der Milz ist in den meisten Fällen durch Malaria, Leukämie und Pseudoleukämie bedingt und erreichte in den beschriebenen Fällen ein Gewicht bis 5 kg und darüber. Die Häufigkeit der hypertrophischen Wandermilz ist, wenn man die chirurgischen Berichte über Milzexstirpation durchsieht, eine ziemlich bedeutende, indess gering im Verhältnisse zu der Häufigkeit des Vorkommens sehr grosser Milztumoren überhaupt. Es geht schon aus diesem Vergleich hervor, dass das Gewicht des hypertrophischen Organs allein die Ursache der Dislocation nicht sein kann, sondern dass die Milz in ihren Aufhänge- und Befestigungsbändern eine Lockerung erfahren haben muss. Diese schon stets supponirte Dehnbarkeit und Nachgiebigkeit der Bänder hat durch einzelne anatomische Untersuchungen ihre Bestätigung gefunden, indem man die Ligamenta gastro- und phrenicolienale enorm lang, bis 6 Zoll, sehr schmal und dünn, in anderen Fällen ganz atrophisch, ja in einem vollständig fehlend antraf. Wie weit angeborene oder erworbene Anomalien der betreffenden Peritonealfalten bei diesen Vorgängen eine Rolle spielen, wie weit der Zug des abnorm grossen Gewichts der Milz, lässt sich im einzelnen Fall wohl kaum entscheiden; so viel steht indess fest, dass bei gelegentlicher Schädigung eines der Bänder durch Trauma eine schon bestehende Milzhypertrophie zur Dislocation führen kann. Für diese mechanische Entstehungsweise der Milzluxation liegen einige ziemlich einwandsfreie Beobachtungen in der Literatur vor. Man muss sich vorstellen, dass ein oder beide Ligamente eingerissen oder zerrissen sind.

Einen derartigen Fall beschrieb zunächst Pirotaix im Jahre 1874. Eine 35jährige Frau fiel vom Wagen und wurde gegen eine Steinmauer geschleudert. Als sie sich erholte, fühlte sie einen sehr heftigen Schmerz im linken Hypochondrium, dem nun Uebelkeit und Unfähigkeit, sich aufzurichten, nachfolgten. Ein hinzugerufener Arzt constatirte einen Tumor, welchen er mit Blutegeln und Mercurialsalbe zu erweichen versuchte. Der Tumor verkleinerte sich indess nicht, und das Erbrechen und die Schmerzen an der grossen Curvatur des Magens hielten mit einer verzweifelten Hartnäckigkeit an. Der Autor wurde sechs Wochen nach dem Unfall zu Rathe gezogen. Er constatirte in der Regio iliaca einen Tumor, 15 cm lang, 9 cm breit, vertical gelegen, sehr beweglich und leicht zu umfassen. Da er das Organ als die Milz erkannte, so reponirte und fixirte er sie zuerst mit einer Serviette, dann mit einer Leibbinde. Nach der Reposition verschwand der Schmerz an der grossen Curvatur und das Erbrechen, und die Kranke nahm mit Begier ein Glas Malaga zu sich. Gleichzeitig konnte sie aufstehen, während sie vorher fest im Bett gelegen hatte.

Einen anderen derartigen Fall theilt Rezek mit. Es handelte sich um eine Frau, die sich schwanger glaubte. Der Unterleib hatte in der Mittellinie das Ansehen eines Bauchbruches. Bei der Palpation fühlte man durch die normale Bauchwand eine Geschwulst, hart und glatt, nicht elastisch, leicht beweglich, nach oben convex, an dem unteren Rande mehr nach links eine Furche. Das Leiden wurde anfangs für Bauchschwangerschaft, später für Ovarialtumor gehalten. Bei genauer Untersuchung fand Rezek, dass die Geschwulst nach allen Seiten verschiebbar war, sowohl in das rechte, wie linke Hypochondrium gedrängt werden konnte, mit den Organen des kleinen Beckens nicht zusammenhing. Eine Wandermilz wurde ihm umso wahrscheinlicher, als er erfuhr, dass Patientin seit fünf Jahren öfters an Intermittens gelitten, in der Milzgegend darnach eine harte Geschwulst gefühlt hatte, die vor fünf Monaten nach einem Fall von einer Treppe sich in den Bauchraum gesenkt habe.

Ledderhose, dem wir eine äusserst klare Darstellung der einschlägigen Verhältnisse verdanken, macht darauf aufmerksam, dass, wenn es auch wahrscheinlich ist, dass die Wandermilz sich ganz allmälig ausbildet, und dass mit der langsam fortschreitenden Dehnung der Aufhängebänder die Ortsveränderung gleichmässig Hand in Hand gehen kann, man doch für viele Fälle annehmen muss, dass die Ligamente ausser durch continuirliche Dehnung auch durch Continuitätstrennungen (Einrisse) verlängert werden. Er weist darauf hin, dass nach Kundrat, in Uebereinstimmung mit älteren Autoren, die Dislocation der Milz nicht durch Wandern, sondern durch »Stürzen« des Organs zu Stande komme, d. h., dass die Ortsveränderung nicht allmälig, sondern stossweise erfolgt. —

Die weitere Ortsveränderung wird aufhören, sobald die dislocirte Milz in der linken Darmbeinschaufel oder an der Symphyse oder im kleinen Becken einen Stützpunkt findet und daselbst festgelagert bleibt. Bei selbstständiger weiterer Volumszunahme kann sie allerdings auch dann noch ihren Ort etwas verändern, indem sie beispielsweise, wenn sie in der linken Regio iliaca nicht Platz findet, bei weiterer Grössenzunahme in die rechte Darmbeingegend hineinragt. Dass die Erschlaffung der Bauchdecken, wie sie durch wiederholte Schwangerschaften hervorgerufen wird, die Dislocation der Milz begünstigt, ist schon hervorgehoben worden: daneben werden die statischen Verhältnisse in der Lage der Bauchorgane für die Entstehung der Wandermilz von hervorragender Bedeutung sein.

Ganz besonders günstig für das Zustandekommen der Milzdislocation ist derjenige Zustand der Abdominalorgane, welchen man jetzt allgemein als »Enteroptose« bezeichnet, und bei welchen es bekanntlich möglich ist, alle Abdominalorgane häufig mit einer an anatomische Schärfe grenzenden Genauigkeit abzutasten. Da hiebei gleichzeitig die Bauchdecken im höchsten Grade dünn und erschlafft sind, so liegt es auf der Hand, dass in derartigen Fällen, wo die Bänder erfahrungsgemäss ebenfalls die höchsten Grade von Dehnung und Atrophie erlitten haben, eine vergrösserte Milz sehr leicht die Peritonealtasche, in der sie liegt, verlassen wird und wandert. In einem derartigen Fall meiner Beobachtung konnte ich die vielfach ventilirte Frage feststellen, ob nur vergrösserte und abnorm schwere Milzen wandern, oder auch ganz gesunde.

Es handelte sich um eine 32jährige Näherin, die an hochgradiger Enteroptose litt, und welche Mutter zweier Kinder war. Im Dunkeln stürzte sie von der Treppe und fiel in den Keller. Es erfolgte Erbrechen und Schmerz in der linken Seite. Nach mehrtägiger Bettruhe und kalten Umschlägen in die Milzgegend versuchte die Kranke aufzustehen und ihrer Beschäftigung (Mäntelnähen) nachzugehen. Sie quälte sich sehr lange und suchte dann das Krankenhaus ihres Wohnortes auf. Auch hier fand sie nur wenig Besserung. Ich sah sie sieben Wochen nach dem Unfall, als sie nach Berlin kam, um sich Rath zu erholen, und konnte eine normal grosse Milz aufs deutlichste unterhalb des Nabels, den Hilus nach oben und rechts gekehrt, nachweisen, welche auf Druck schmerzhaft war. Sie konnte ohne jede Mühe an ihre ursprüngliche Stelle, wo vorher jede Spur einer Milzdämpfung gefehlt hatte, reponirt werden. Durch eine Bandage wurde der Zustand wesentlich gebessert und erträglich.

Eine ebenfalls normal grosse Milz fand Martin im Becken, wo er sie von der Vagina aus gelegentlich auch ohne combinirte Untersuchung fühlen konnte. Es bestanden intensive Schmerzen bei Berührung der dislocirten Milz, die jedesmal nach Reposition der Drüse aufhörten; sie

waren umso erheblicher, je länger die Kranke umherging, und exacerbirten besonders zur Zeit der Verdauung. Patientin konnte nicht schlafen und war arbeitsunfähig. Er beseitigte die Beschwerden durch Exstirpation des Organs.

In den beiden soeben beschriebenen Fällen ist man berechtigt, anzunehmen, dass die Milz zur Zeit des Trauma gar nicht, oder nicht wesentlich vergrössert war. Da ferner in meinem Fall die Dehnung der Bänder wohl keine angeborene war, sondern im Verlauf derjenigen pathologischen Vorgänge, welche schliesslich zur Enteroptose führten, sich herausgebildet hatte, so wird man zu dem Schlusse gelangen, dass gelegentlich auch erworbene Anomalien der Aufhängebänder und traumatische Einflüsse eine Ortsveränderung der normalen Milz zur Folge haben können.

Anatomische Verhältnisse.

Man hat die dislocirte Milz an allen möglichen Theilen des Abdomens und des Beckens angetroffen. In der Mitte des Abdomens fand sie unter Anderen Choisy, in der Regio iliaca sin. und hypogastrica Maffei, in der Regio inguinalis Fandacy, in der Excavation des Beckens van Swieten, als Inhalt einer herniösen Geschwulst der Inguinalgegend Morgagni und Ruysch. Am häufigsten liegt sie in der linken Regio iliaca, sich gegen die Darmbeinschaufel anstemmend. In ganz leichten Graden bleibt sie noch unter dem knöchernen Thorax und lässt sich durch Druck und Umlagerung aus ihrer normalen Lage verdrängen. Wenn die Milz vollständig aus ihrer Lage gewichen ist, so findet man an ihrer Stelle bei der Untersuchung die Flexura coli sinistra. Durch Perisplenitis kann sie an jeder falschen Stelle mit den Bauchdecken oder benachbarten Organen, selbst mit Blase und Mastdarm, Verwachsungen eingehen. Der Hilus der Milz ist je nach ihrer Lage verschieden gerichtet; nach oben und links bei Lagerung in der linken, nach oben und rechts bei solcher in der rechten Darmbeingrube, gelegentlich direct nach oben, wenn sie quer vor den Lendenwirbeln oder im kleinen Becken gelegen ist. Die dislocirte Milz selbst wurde meistens im Zustand hochgradiger Hypertrophie gefunden, wie diese sich im Verlauf der Malaria, Leukämie und Pseudoleukämie entwickelt, nur selten hat man normal grosse Milzen gefunden, welche sogar kleiner geworden waren, wie man aus den atrophischen Stellen des Parenchyms und der gerunzelten Kapsel leicht erkennen konnte. Die Milz wird in diesen Fällen übereinstimmend als unelastisch beschrieben, ihre Gewebe als trocken, verdichtet und von dunkelbraunrother Farbe. Diese Schrumpfungen sind wahrscheinlich die Folge von Ernährungsstörungen, welche das Organ in Folge ungenügender arterieller Ernährung erleidet. In anderen Fällen

hat man auch die dislocirte Milz secundär weiter hypertrophiren sehen.

Nicht selten macht eine wandernde Milz Drehungen. Es kommt vor, dass der Hilus der Milz gerade oder im Winkel zur Darmwand gerichtet ist. Weiterhin kann sich die wandernde Milz auch um ihre horizontale Achse drehen. Bei diesem Vorgange kommt es zu einer Drehung ihres Stiels, welcher aus dem Ligamentum gastrolienale und den Milzgefässen besteht. Die Drehung kann im Lauf der Zeit eine mehrfache werden. Die Folge der ein- oder mehrfachen Drehung und Zerrung ist eine Einschränkung oder vollkommene Verlegung der Lichtung der Milzgefässe. Der Zerrung entsprechend werden die Milzgefässe verengt, selbst obliterirt; in manchen Fällen hat man selbst Thrombose der Art. lienalis beobachtet. Die Folge dieser Circulationsstörungen sind schwere Ernährungsstörungen des Organs. Es kommt zur Atrophie und Schrumpfung der Milz, weiterhin zur Pigment- und Fettmetamorphose, und schliesslich selbst zur Erweichung. In solchen Fällen findet man Arterie und Vene theilweise obliterirt, die Milz selbst enorm verkleinert, das Parenchym in eine gelbröthliche teigige Masse verwandelt, wie bei einem in Verödung begriffenen Milzinfarct. Stellenweise kann das Gewebe in einen schillernden Brei verwandelt sein, der sehr reich an Cholesterin ist und an den Inhalt einer Dermoidcyste erinnert. Gewöhnlich ist auch der Milzstiel in Mitleidenschaft gezogen. In Folge des Zuges, den die Wandermilz ausübt, wird das Gewebe im Stiel gezerrt und verdünnt. Die Drehung desselben setzt in ihm selbst Ernährungsstörungen. Man trifft die Milz an einem dünnen, bindegewebigen Strang haften. Auch dieser kann schliesslich zu Grunde gehen, so dass man bei der Autopsie vergeblich nach einem solchen sucht. Schliesslich kann die Milz, von allen ihren Verbindungen getrennt, frei im Abdomen flottiren. Babesin beschreibt einen Fall, bei welchem das Ligamentum gastrolienale dreimal um seine Längsachse gewunden war, während die Arterie und Venen sich theilweise obliterirt fanden. Das Milzparenchym war in eine röthlichgraue, jauchige Masse verwandelt. in der die veränderte Gerüstsubstanz schwamm.

In manchen Fällen von Wandermilz wurde der Tod herbeigeführt durch Gangrän des Magenblindsackes, welche von Zerrung des Magens und Verengung der Gefässlumina abzuleiten war. Durch den Strang der Milzgefässe und des Pankreas war in einem anderen Fall Compression des Duodenum bedingt, in Folge deren es zu bedeutender Dilatation des Magens gekommen war. Das Pankreas kann mit dem gesammten Stiel, bestehend aus dem Ligamentum gastrolienale, der Arteria und Vena lienalis, zu einem länglichen Strange ausgezogen werden, der um die Längsachse gedreht ist. Mit der Zeit scheint das Pankreas wieder frei werden zu können.

Ein interessantes Sectionsprotokoll von einer an Cholera verstorbenen Bäuerin, welche gleichzeitig eine nicht hypertrophische Wandermilz beherbergte, theile ich wegen der Seltenheit derartiger Sectionen im Folgenden mit, wobei noch bemerkt sein möge, dass man in diesem Fall vielleicht berechtigt wäre, eine angeborene Anomalie des Bandapparates der Milz anzunehmen. (Der Fall stammt von Dittel.)

40jähriges Landweib, wurde mit asphyktischer Cholera behaftet in das Spital gebracht. Ausser den gewöhnlichen Erscheinungen der Cholera dieses Stadiums fand man den Bauch tief eingefallen, teigartig, allenthalben einen leeren Percussionsschall gebend und am Eingange des Beckens, quer über den letzten Lendenwirbeln gelagert, eine ovale, harte, jedoch glatte und nach allen Richtungen bewegliche, beim Druck schmerzhafte Geschwulst. Die Patientin starb 24 Stunden nach der Einbringung in das Spital. Section einige Stunden post mortem. Die Gedärme luftleer, collabirt, allenthalben mit reiswasserähnlicher Flüssigkeit gefüllt. Der Krummdarm tief in das Becken herabgesunken und dasselbe gleichsam ausfüllend; auf dem Dünndarmgekröse über den letzten drei Lendenwirbeln liegt quer herüber die Milz, von einigen Schlingen des Leerdarmes bedeckt, 8 Zoll lang, 4 Zoll breit, über 1 Zoll dick, mit dem Hilus nach auf-, mit ihrem convexen Rande nach abwärts gekehrt, glatt, hart und nach allen Richtungen beweglich. Der Magen sehr ausgedehnt, mit seinem Pförtnertheile tiefer gelagert, hingegen mit seinem Milztheile die gewöhnliche Lage einnehmend. Von diesem bis zum oberen Endtheile der Milz erstreckt sich das über 6 Zoll lange, schmale und zarte Ligamentum gastrolienale; vom Ligamentum phrenicolienale keine Spur vorhanden. Das Gewebe der Milz dunkelbraunroth, fast unelastisch mit trockener Schnittfläche; die Kapsel mässig verdickt und nur wenig gerunzelt. Die Lage des aufsteigenden und queren Grimmdarmes normal, hingegen wird die Stelle der Milz genau von der linken Flexur des Colons eingenommen und so ausgefüllt, dass diese bis an diejenige Stelle der Wölbung des Zwerchfelles reicht, an welcher die Milz im normalen Zustande vorgefunden wird.

Symptome.

Bei der Syptomatologie der Wandermilz werden wir zunächst die subjectiven von den objectiven Erscheinungen streng zu trennen haben.

Die subjectiven, durch die Wandermilz hervorgerufenen Symptome werden ihrem Sitz nach sehr verschieden sein. Bisweilen verursacht eine Wandermilz der Patientin so wenig Beschwerden, dass sie von dem Leiden nichts weiss und davon erst gelegentlich bei einer zufälligen, aus anderen Ursachen vorgenommenen ärztlichen Untersuchung Kenntniss erhält. Häufiger aber klagen die Kranken mit Wandermilzen über mehr oder weniger grosse Schmerzen. Diese haben einen doppelten Charakter. Einmal sind es locale, von dem dislocirten Organ selbst und dessen nächster Umgebung ausgehende, dann aber sogenannte ausstrahlende Schmerzen, die je nach dem Sitz des dislocirten Organs in den rechten

Oberschenkel, den Magen, in die Herzgegend, ja in die linke Schulter verlegt werden, namentlich sobald die Milz comprimirt wird. Nebenher gehen allgemeine Beschwerden, Klagen über das Gefühl eines fremden Körpers und einer gewissen Schwere im Abdomen. Bei der Beurtheilung der letzteren Symptome auf ihre Verwerthbarkeit für die Diagnose der Wandermilz darf man nicht vergessen, dass alle diese Klagen sich gelegentlich auch bei Hysterischen und bei Frauen mit Genitalleiden wiederfinden. Dies gilt auch für die Auffassung einzelner Begleiterscheinungen der Wandermilz, wie Obstipation, Kopfschmerz, Uebelkeit und Brechneigung, Erbrechen, Menstruationsanomalien, Dyspepsie, psychische Verstimmungen und gestörter Schlaf; auch lähmungsartige Schwäche in den unteren Extremitäten, Formicationen, Urinzwang, namentlich auch zuweilen Schmerzen in der dislocirten Milz, die bei scheinbaren Manipulationen, die angeblich den Zweck der Reposition haben, aufhören. Ueberhaupt ist zu erwägen, wie viel aus dem gesammten Bilde der subjectiven Symptome der Wandermilz für die bei Frauen häufige Veränderung der Statik der Bauchorgane in Rechnung zu stellen ist. Sicher aber ist, dasss in einzelnen Fällen die subjectiven Beschwerden einen im Verhältniss zur Affection ungemein hohen Grad erreichen können.

Die objectiven Symptome werden vorzugsweise durch die Einwirkung der dislocirten Milz auf benachbarte Organe hervorgerufen. So sind Lähmungen und Formicationen in den unteren Extremitäten als Folgen des Druckes auf die austretenden Nerven beschrieben worden, in anderen Fällen Urindrang und Tenesmus des Rectum bei Verwachsungen der Milz mit Blase und Mastdarm. Ziemlich reich ist die Literatur an Fällen von ileusartigen Zuständen in Folge von Compression einer Darmschlinge durch die dislocirte Milz. Bisweilen vergesellschaftet sich die Schwere der Milz mit derjenigen des Pankreas, das ihrem Zuge gefolgt ist, zum gleichen Effect. Coumans und de Cnaep beschrieben eine Beobachtung, in welcher die bis in die rechte Fossa iliaca dislocirte Milz das Ileum so comprimirt hatte, dass der Tod durch Darmverschluss eintrat. In einem von Babesin mitgetheilten Falle hatten sich Schlingen des Jejunum in eine abnorme Spalte des verlängerten Ligamentum gastrolienale eingeklemmt. Klob und Rokitansky beobachteten Gangrän des Fundus ventriculi, in einem anderen Fall Magendilatation; erstere entstand durch übermässige Zerrung und Verschluss der Fundusarterien, letztere durch Druck von Seiten des gezerrten Pankreas auf das Duodenum.

Diagnose.

Die Diagnose der Wandermilz beruht auf dem Nachweis, dass an der normalen Stelle die Milz fehlt, und dass ein an abnormer Stelle des

Abdomens oder des Beckens gefundener Tumor als dislocirte Milz aufzufassen ist.

Der Nachweis, dass die Milztasche leer ist, kann nur durch die Percussion gegeben werden. Da man beim Fehlen der Milz an deren Stelle den tympanitischen Schall der Flexura coli sin., d. h. des Dickdarmes, hört, wird man in den meisten Fällen nicht zweifelhaft sein. Klarer gestellt können die Verhältnisse noch dadurch werden, dass man den Dickdarm vom Mastdarm aus mit Wasser füllt und die Dämpfung in der Milzgegend nachweist, die wieder verschwindet, wenn man das Wasser abfliessen lässt. Bei der Percussion der Milzgegend ist noch zu beachten, dass man gelegentlich bei Milzschrumpfung, wie sie bei alten Frauen vorkommt, auf eine scheinbare Milzleere stossen kann. Ob ein in der Bauchhöhle gefundener Tumor die Milz ist, kann lediglich durch die Palpation festgestellt werden, indem man die Form, den convexen und concaven Rand, eventuell die Einkerbungen, welche bei vergrösserten Milzen immer mit der grössten Sicherheit zu fühlen sind, endlich den Hilus mit der pulsirenden Arterie abtastet. Bei schlaffen Bauchdecken hat dies gar keine Schwierigkeiten, namentlich wenn die Milz sehr beweglich ist, und man sie gewissermassen umherwälzen kann. Durch die Möglichkeit der Reposition an die normale Stelle wird die Diagnose der dislocirten Milz als eigentliche Wandermilz festgestellt. Ist die Milz am falschen Ort verwachsen, so wird man die Ränder und den Hilus nicht so sicher abtasten können; indess wird man bei wiederholter Untersuchung stets die Milz als solche erkennen können. Häufig kann man das dislocirte Organ auch durch die Bauchdecken deutlich mit blossem Auge erkennen. Liegt die gewanderte Milz im Becken, so kommt die Untersuchung per vaginam eventuell in Betracht.

Verwechselt werden dislocirte Milzen hauptsächlich mit Wandernieren und beweglichen Ovarialgeschwülsten. Ersteres ist jetzt viel seltener geworden, seitdem ich nachgewiesen habe, dass man bei Frauen, bei denen ja allein Wandermilzen vorkommen, die Nieren mit grösster Regelmässigkeit auf beiden Seiten palpiren und sich von ihrer respiratorischen Verschieblichkeit überzeugen kann. Da es sich ferner häufig um Individuen mit enteroptoischem Abdomen handelt, so wird die Feststellung beider Nieren an normaler Stelle keine Schwierigkeiten haben. — Schwierigkeiten, eine dislocirte Milz von einer Ovariengeschwulst zu unterscheiden, werden wohl bei den modernen Untersuchungsmethoden kaum vorkommen.

Reibegeräusche an der dislocirten Milz sprechen stets für Perisplenitis. Handelt es sich um sehr grosse, hypertrophische Milzen, namentlich leukämischen Ursprungs, so hört und fühlt man Reibegeräusche ausserordentlich häufig, bald an dieser, bald an jener Stelle.

Behandlung.

In allen Fällen von dislocirter Malariamilz kann man zumeist versuchen, durch die üblichen Mittel (Chinin, Arsen, Elektricität, kalte Umschläge und Eisbeutel) die Milz zu verkleinern. Bei der Leukämie werden alle derartigen Versuche, die vergrösserte Milz durch therapeutische Massregeln zu verkleinern, als Zeitverlust bezeichnet werden müssen. Viel wichtiger ist es, auch wenn keine Beschwerden vorhanden sind, die Milz durch geeignete Bandagen und Bauchbinden an der normalen Stelle festzuhalten, schon um zu verhindern, dass sie an der dislocirten Stelle fixirt wird. Aber auch eine vorhandene Schmerzhaftigkeit kann durch die Reposition und Fixation daselbst vollständig beseitigt werden. Die Schwierigkeit, eine geeignete Bandage herzustellen, ist ebenso gross, wie in den gleichen Fällen bei den Nieren, und es bedarf häufig grosser Geduld von Seiten des Arztes, der Patientin und des Bandagisten, so lange herumzuprobiren und zu ändern, bis das richtige Mass von Druck gefunden ist, welches die Patientin ertragen kann und die Milz zurückhält. Für die Nieren wende ich jetzt ausschliesslich Pelotten an, die mit Glycerin gefüllt sind und welche in vielen Fällen vorzüglich vertragen werden. Die Anwendung einer Bandage ist auch aus dem Grunde zu empfehlen, um die aus der Verwachsung der Milz an abnormer Stelle eventuell resultirenden Druckwirkungen auf benachbarte Organe, vor Allem den Darm, vorzubeugen.

Die Empfehlung v. Engel's, durch künstliche Stieltorsion die Milz zur Schrumpfung zu bringen, ist trotz ihrer Unblutigkeit schon aus dem Grunde zu verwerfen, weil man den Grad der Arterienverlegung nicht in der Gewalt hat und dadurch schwere Folgezustände der Milz, selbst Verjauchung, hervorrufen kann.

Rydygier hat in einem Fall mit Erfolg die Milz an der normalen Stelle festgenäht. Er ging bei seiner Splenopexis folgendermassen vor:

Zunächst Bauchschnitt in der Linea alba. Um die Grösse der Tasche zu bestimmen, die durch Ablösen des parietalen Peritonealblattes von der inneren Brustwand gebildet werden soll, wird die Milz zunächst an ihre normale Stelle reponirt. Nun wird die Milz wieder nach unten verschoben: ein nach oben etwas convexer Querschnitt, dessen Länge der Breite der Milz entspricht, wird in der Gegend der elften, zehnten und neunten Rippe durch das Peritoneum parietale geführt. Von diesem Schnitt aus wird das Peritoneum auf stumpfem Wege von seiner Unterlage so abgehoben, dass es eine Tasche mit nach unten etwas abgerundetem Boden darstellt, die zur Aufnahme des unteren Theiles der Milz geeignet erscheint. Um eine spätere grössere Ausbuchtung dieser Tasche nach unten durch die Schwere der Milz zu verhüten, kann man mit einigen

Nähten am Grunde das Peritoneum an seine Unterlage festnähen. Den Rand der Tasche vernäht man mit dem sich gegen ihn stützenden Ligamentum gastrolienale. Zur grösseren Sicherheit kann man die beiden Seitenränder der Milz noch durch einige Nähte an das Peritoneum befestigen. Diese müssen natürlich durch das Milzparenchym selbst geführt werden. Um ein noch sichereres Verwachsen der Milz mit der Tasche herbeizuführen, kann man das entsprechende untere Ende derselben vorsichtig abschaben. Es folgt die Toilette des Peritoneums und schliesslich die Bauchnaht. Diese Operation, durch welche das dislocirte Organ an seine Stelle reponirt und in einer dort auf operativem Wege gebildeten Bauchfelltasche durch Naht fixirt wurde, hat insofern einen guten Erfolg ergeben, als die Milz drei Monate nach der Operation noch an der operativ befestigten Stelle unverändert festliegend gefunden wurde. Es würde sich aus dieser allerdings einzigen Beobachtung, die überdies meiner Ansicht nach einen viel zu kurzen Zeitraum umfasst, die Indication ergeben, dass bei kleinen, nicht mit der Umgebung verwachsenen Wandermilzen, wenn dieselben nicht durch passende Bandagen zurückgehalten und so die Beschwerden, welche sie verursachen, nicht beseitigt werden können, die Splenopexis versuchsweise anzuwenden ist.

Sind bei wenig oder gar nicht beweglicher Wandermilz erhebliche Beschwerden vorhanden oder kommt man mit keinem anderen Mittel zum Ziel, so kommt die Exstirpation der Milz in Frage. Dieselbe wurde 1856 von Küchenmeister empfohlen, falls Verkleinerung des Organs auf anderem Wege nicht gelingt und starke Beschwerden bestehen. Simon schränkte 1857 die Operation auf ganz acut eintretende Symptome, namentlich Ruptur und Darmeinklemmung, ein. Heute liegt die Frage so, dass man bei Wandermilzen, die heftige Beschwerden machen oder gefährliche Symptome hervorrufen, operative Eingriffe für indicirt hält, falls es auf anderem Wege nicht gelingt, Besserung zu erzielen. Die von Rydygier gemachte Operation der Splenopexis ist nur in diesem einen Falle ausgeführt worden, in welchem der Erfolg ein guter war; denn die drei Monate nach der Operation vorgenommene Untersuchung »wies bestimmt nach, dass die Milz an der befestigten Stelle unverrückt geblieben war«. Wenn es mir gestattet ist, hiezu eine Bemerkung zu machen, so ist es die, dass eine Zeit von drei Monaten gar nichts für den schliesslichen Effect der Operation bedeutet. Meine eigenen Erfahrungen liegen allerdings nur auf dem Gebiete der Nierenchirurgie. Ich habe in sehr vielen Fällen Wandernieren annähen lassen, stets aber, ohne eine einzige Ausnahme, ohne dauernden Erfolg. Stets lösten sich die Nieren wieder von ihren Nähten und wanderten nach einiger Zeit nach wie vor. Ich habe in einigen Fällen die Operation wiederholen lassen, ja einmal sind die Nieren dreimal angenäht worden; stets haben

sie sich wieder gelockert. Den Grund sehe ich in der beständigen respiratorischen Verschieblichkeit, welche die Nähte lockert und endlich löst Ich nehme an, dass die Verhältnisse bei der Milz nicht anders liegen. Es liegt auf der Hand, dass diese Operation überdies nur dann in Frage kommen kann, wenn die Milz nicht erheblich vergrössert ist.

Handelt es sich, wie gewöhnlich, um sehr stark vergrösserte Wandermilzen, welche die Beschwerden hervorrufen, so kann nur durch die Exstirpation des Organs Hilfe geschafft werden, die unter diesen Umständen im Ganzen sehr gute Resultate ergibt. Vulpius stellte in seiner Arbeit vom Jahre 1894 40 Fälle von Splenektomie wegen wandernder und idiopathisch vergrösserter Milz zusammen; von diesen starben 13, d. h. eine Mortalität von 32·5%. Es hat sich in diesen Fällen allerdings fast durchweg um sehr grosse Geschwülste gehandelt. Vulpius kommt zu dem Schlusse, dass ein Gewicht des Tumors von 3000 g die äusserste zulässige Grenze für die Exstirpation bedeute. Bei grossen Wandermilzen ist demnach, falls die Beschwerden, welche durch diese Geschwülste bedingt werden, sehr erheblich sind, und die Tumoren ein Gewicht von 3000 g nicht erheblich überschreiten, die Splenektomie zu empfehlen. Für die eventuelle Empfehlung der Splenopexis bei kleinen Wandermilzen liegt noch zu wenig Material vor.

Perisplenitis.

Aetiologie.

Fast niemals tritt die Entzündung der Milzkapsel als selbstständige idiopathische Erkrankung auf. Dies kommt wohl ganz ausschliesslich bei traumatischer Einwirkung vor, wenn stumpfe Gewalten (Stoss, Quetschung etc.) die Milzgegend treffen. Hiebei kann die Milzkapsel in weiter Ausdehnung von der Entzündung betroffen werden. Viel häufiger handelt es sich um mehr localisirte Entzündungsprocesse, welche die Folgen von Erkrankungsvorgängen innerhalb des Milzparenchyms darstellen, oder um fortgeleitete Peritonitis, welche auf die Milz übergreift. Die Folgen davon können Verwachsungen der letzteren mit den benachbarten Organen und mit der inneren Fläche der Bauchwand, respective mit dem Zwerchfell, sein.

Am häufigsten findet man circumscripte Perisplenitis bei allen Herderkrankungen des Milzparenchyms, welche bis zur Peripherie reichen, also namentlich bei den hämorrhagischen Infarcten und Abscessen. Ferner bei allen acuten und chronischen Milztumoren, vorzugsweise bei Echino-

coccen, bei den leukämischen und pseudoleukämischen Tumoren, bei der Malariamilz und der amyloiden Degeneration. Da bei allen diesen Affectionen die Entzündung der Milzkapsel bald diese, bald jene Stelle befällt, eine neue Stelle ergriffen wird, während eine früher ergriffene entweder sich rückbildet oder noch in der Entzündung fortschreitet, so kann man bei der Untersuchung solcher Organe post mortem alle Altersstufen der Entzündung nebeneinander finden, von dem frischen, eben erkennbaren fibrinösen Beschlage an bis zur knorpeligen Verdickung und Verkalkung.

Pathologische Anatomie.

In acuten Fällen ist die Milzkapsel mit fibrinösen Auflagerungen bedeckt, welche die Milz mit der Umgebung theilweise verkleben, in schweren Fällen auch mit Eiter gefüllte Taschen bilden. In chronischen Fällen finden sich Verdickungen der Kapsel an der Convexität der Milz durch Neubildung von Bindegewebe; ihre Ausbreitung und Dicke ist sehr verschieden, in exquisiten Graden findet man die ganze convexe Fläche des Organs mit einer weissen glatten oder flachdrüsigen, mehrere Millimeter dicken fibrösen Schichte von knorpelartiger Consistenz überzogen; in geringeren Graden ist diese fibröse Schichte weniger dick und auf kleinere Stellen beschränkt. Die bindegewebigen Verdickungen bieten zuweilen das sehnig weisse Aussehen der sogenannten Sehnenflecke dar und bilden entweder runde Flecke, wie auf dem Pericard, oder nehmen unregelmässige Formen an. Das Parenchym der Milz ist dabei normal oder es findet gleichzeitig Hyperämie, Vergrösserung oder Verkleinerung der Milz statt, Veränderungen, die aber in keiner Weise constant mit den fibrösen Verdickungen der Kapsel verbunden zu sein brauchen. Nur können sie mitunter so fest sein und die Milz so bedeutend einschnüren, dass es zur Atrophie derselben kommt. Auch können durch partielle Schrumpfung Unebenheiten auf der Milzoberfläche entstehen. In höherem Alter, in welchem stets die Kapsel dicker und fester und weniger durchscheinend wird, kommt es zuweilen zur Verkalkung dieser fibrösen Verdickungen, wodurch sie in eine knochenähnliche Masse verwandelt werden können. Nach Andral bildet sich dann auch zuweilen Verkalkung der fibrösen Trabekel des Milzparenchyms aus.

Symptomatologie.

Die Entzündung der Milzkapsel wird gewiss sehr häufig übersehen, da sie in vielen Fällen gar keine hervorstechenden subjectiven Erscheinungen verursacht. Ich habe dies sehr häufig bei leukämischen Milztumoren und Echinococcen beobachtet, bei deren Untersuchung ich exquisites Reiben fand.

ohne dass die Kranken die geringsten Klagen äusserten, auch dann selbst jedes Schmerzgefühl in Abrede stellten, als ich sie auf das Bestehen circumscripter Perisplenitis aufmerksam machte. In anderen Fällen äussert sich die Krankheit durch Schmerz in der Milzgegend, entweder spontan oder bei tiefen Athemzügen, oder bei Lageveränderungen. Der Schmerz in der Milzgegend kann gelegentlich auch so heftige Dimensionen annehmen, dass er den Patienten die Nachtruhe raubt und die Anwendung von narkotischen Mitteln nothwendig macht. Bei der Berührung nimmt man ein mehr oder weniger deutliches, mit der Respiration zunehmendes Reibegeräusch wahr, welches man ebenso schön fühlen als hören kann, und welches manchmal so laut und knarrend wird, dass man es schon in einiger Entfernung vom Bette des Kranken während tiefer Athemzüge wahrnehmen kann; dieses Knarren gleicht aufs lebhafteste dem sogenannten Neulederknarren bei der Pericarditis. Diese Perisplenitis, welche das lauteste Knarren producirt und Monate andauern kann, braucht, wie ich mich bei der Laparotomie eines Falles von Milzechinococcus, bei dem ich diese Erscheinung während circa vier Monaten wahrgenommen hatte, überzeugte, zu keinen Adhäsionen zwischen Milz und Bauchwand zu führen; vielmehr fand sich nur eine Trübung und Undurchsichtigkeit der Kapsel neben kaum nachweisbaren Auflagerungen. Da durch partielle Schrumpfungen der bindegewebigen Kapselverdickungen Unebenheiten auf der Milzoberfläche entstehen können, so wäre es möglich, dass dieselben unter günstigen Bedingungen während des Lebens nachweisbar sind. Die Adhäsionen der Milz werden sich klinisch durch das Fehlen der respiratorischen Verschieblichkeit der Milz zu erkennen geben.

Behandlung.

Die Behandlung wird eine rein symptomatische sein. Bei starken Schmerzen applicire man zunächst Kataplasmen, eventuell trockene Schröpfköpfe oder Sinapismen auf die Milzgegend. Genügt dies nicht zur Schmerzlinderung oder Stillung, so wird man subcutane Injectionen von Morphium in Anwendung zu ziehen haben.

Der Milzinfarct.

Wir unterscheiden in der Milz hämorrhagische, weisse und gemischte Infarcte, sowie septische Abscesse, je nach ihrer Ursache; die meisten von ihnen sind durch embolische Processe bedingt.

Aetiologie und Pathogenese.

Unter Embolie versteht man im Gegensatz zur Thrombose, welche, wie wir sehen werden, in der Pathogenese der Milzinfarcte ebenfalls eine Rolle spielen, das Hineingelangen embolischen Materials (sogenannter Emboli) in die arteriellen Gefässe. Das embolische Material kann verschiedenen Ursprungs sein und aus der verschiedenartigsten organischen Materie bestehen, In den überaus meisten Fällen handelt es sich um Emboli, welche aus dem linken Herzen stammen und in die Arterien des grossen Kreislaufs eingeschleppt werden, wo sie so lange dem Blutstrom folgend, weiterwandern, bis sie an einer Stelle des Gefässes, dessen Durchmesser geringer ist, als der des Embulus, fest eingekeilt haften bleiben. Diejenigen Emboli dagegen, welche in die arteriellen Gefässe des Lungenkreislaufes gelangen und in den Lungen haften bleiben, stammen fast ausnahmslos aus den Venen der Hohlvenengebiete, und zwar ganz vorzugsweise aus der Ven. femoralis beim Vorhandensein einer Phlegmasia alba dolens oder aus den Venen der breiten Mutterbänder bei thrombotischen Processen im Puerperium. Nur in seltenen Fällen kommt es vor, dass bei einer Endocarditis des rechten Herzens, sei es der Vorhofs- oder der Ventricularklappen, sich Partikel ablösen, in den Lungenkreislauf gelangen und hier als Emboli wirken.

Die Emboli im grossen Kreislauf verdanken ihre Entstehung fast immer einer Endocarditis des linken Herzens, sei es, dass es sich um eine ganz frische entzündliche Auflagerung auf den Klappen handelt, wie sie so häufig beim acuten Gelenkrheumatismus und vielen andern acuten und chronischen Infectionskrankheiten (besonders der Pneumonie, dem Abdominaltyphus, der Chorea, der Scarlatina u. A.) vorkommt, oder um einen chronischen Klappenfehler der Mitral- oder Aortenklappen mit oder ohne recidivirende Nachschübe. In anderen Fällen gelangen bei einer bestehenden Atheromatose der Aorta mit Geschwürsbildung losgelöste Kalkplättchen, welche so häufig neben der Geschwürsbildung angetroffen werden, in die abgehenden Aeste der Aorta, wo sie zunächst ihres spröden Materials wegen sich dem Gefässlumen nicht so weit adaptiren können, um dasselbe völlig zu verschliessen; erst allmälig wird der Verschluss durch das aus dem Blut sich ausscheidende und an den Fremdkörper sich ansetzende Fibrin zu einem vollständigen. Auch das thrombotische Material, welches sich auf die atheromatösen Geschwüre der Aorta festsetzt, kann Ursache von Embolien in den Aesten der Aorta werden. Da bekanntlich die atheromatösen Veränderungen der Aorta häufig zu Aneurysmenbildungen führen, und in diesen sich geschichtete Thromben bilden, so kann es nicht Wunder nehmen, wenn auch hierin

eine Quelle embolischen Materials für die abgehenden Aeste der grossen Pulsader gegeben ist.

Viel häufiger aber und sich in der Häufigkeitsscala der Endocarditis unmittelbar anschliessend, bilden die Thromben des linken Herzens Ursachen von Embolien im grossen Kreislauf, und zwar handelt es sich dabei um Thromben, welche in allen Abschnitten des linken Herzens vorkommen und ihre Entstehung derjenigen Blutverlangsamung verdanken, wie sie entweder bei chronischen Muskel- und Klappenerkrankungen des Herzens oder bei allgemeiner Verlangsamung der Blutströmung in Folge von allen möglichen Erkrankungen, namentlich bei langdauernden Erschöpfungskrankheiten bettlägeriger Kranken angetroffen wird. Diese Herzthromben oder Polypen, wie sie auch genannt werden, können sowohl aus dem linken Herzohr, als auch aus dem linken Vorhof oder Ventrikel, wo sie sich in den tiefgelegenen Zwischenräumen zwischen dem Gewirr der Kammmuskeln einfilzen, oder von den Kugelthromben, die gewöhnlich an der Spitze des linken Herzens gefunden werden, herstammen. Auch die sich zuweilen an die Chordae tendineae der Mitralklappensegel ansetzenden Vegetationen können Ursache einer Embolie werden. Ferner wäre noch das Hineingelangen von Cestoden in die Arterien unter den ätiologischen Ursachen der Embolien namhaft zu machen, vor allem die Blasen der Finnen, (Cysticerken und Echinococcen).

Schliesslich wären noch die Luft- und Fettembolien zu erwähnen, welche vorzugsweise ihren Sitz im capillaren Theil des Gefässapparates haben, und von denen die letzteren vorzugsweise bei Knochenbrüchen angetroffen werden, während die Luftembolien vorzugsweise bei Eröffnung von Venen zu Stande kommen, indem die eingetretenen Luftblasen durch die Lungen hindurch weiter in die Arterien hineingelangen,

An welcher Stelle des Gefässverlaufes der Embolus haften bleibt, hängt vollständig von der Beschaffenheit des Gefässes und seiner Verästelung ab. Meistens verlieren die Arterien bei der Abgabe von Aesten oder an Theilungsstellen so sehr an Weite, dass der Embolus gern an einer solchen Stelle haften bleibt, und zwar meistens so, dass er reitend auf den Sporn der Arterie, an einer Theilungsstelle aufsitzt, in beide abgehenden Arterienäste mit dem unteren Theil hineinragend, einem zweiwurzeligen Backenzahn nicht unähnlich. Verschliesst der Embolus das Lumen der Arterie nicht vollständig, so dauert es gewöhnlich nicht lange, bis die sich ausnahmslos ansetzenden Fibringerinnsel den Verschluss zu einem vollständigen machen. Niemals aber kommt es vor, dass die aus den beschriebenen Quellen herstammenden Emboli in Capillaren hineingelangen, oder selbst dieselben durchwandern und bis in die Venes vordringen.

Am häufigsten werden von den Arterien des grossen Kreislaufes die von der Aorta unmittelbar abgehenden Aeste der Sitz embolischen

Verschlusses, der Häufigkeit nach etwa in folgender Reihenfolge: am häufigsten die Art. lienalis und renalis, dann die Gehirnarterien (Art, fossae Sylvii, corporis callosi, basilaris), die Art. coronariae, die Art. mesaraica superior und inferior, Art. coeliaca; viel seltener werden die peripheren Arterien der Sitz von Embolien, und hier ist wohl die Art. brachialis diejenige, welche relativ am häufigsten betroffen wird.

Gelangt nun ein Embolus von der oben beschriebenen Beschaffenheit in eine Arterie, so sind die weiteren Störungen lediglich von der dadurch bedingten Circulatiosunterbrechung abhängig. Bleibt der Embolus an irgend einer Stelle im Verlauf des Arterienrohres haften, oder bleibt er rittlings an einer Theilungsstelle der Arterie stecken, so wird der Verschluss, falls er von Anfang an kein vollständiger war, allmälig oder sehr bald durch sich daran niederschlagende Fibringerinnungen zu einem vollständigen. Sobald dies geschehen ist, kann selbstverständlich kein circulirendes Blut mehr an ihm vorbei in die peripheren Abschnitte der Arterie gelangen, Damit ist aber keineswegs ausgesprochen, dass nun überhaupt kein Blut mehr in die peripher von dem Embolus gelegenen Gefässabschnitte eintreten kann. Vielmehr ist es sehr gut möglich und kommt oft genug vor, dass arterielle Aeste oberhalb und unterhalb des Embolus abgehen, welche durch Anastomosen mit einander in Verbindung stehen. Alsdann würde die Circulation mit Umgehung des embolisirten Gefässabschnittes, auf dem Wege der von derselben Arterie abgehenden Seitenäste, oder auf dem Wege collateraler Anastomosen, wobei benachbarte Arterien unterhalb der verstopften Stelle in die embolisirte Arterie einmünden, und dieser arterielles Blut in reichlicher Menge zuführen, fortbestehen, und es würde nur eine Störung in der kurzen Strecke des Hauptrohres, in welcher der Embolus haftet, d. h. zwischen den beiden zunächst gelegenen Seitenästen, zwischen denen der Propf festsitzt, eintreten. Dieselbe hat aber erfahrungsgemäss in blutreichen Organen, in welchen zahlreiche Anastomosen bestehen, fast gar keine Bedeutung, wie namentlich in den reich mit arteriellen Gefässen versehenen Muskeln der Extremitäten, in der Haut, dem Fettgewebe und Unterhautbindegewebe. Ganz anders und viel verhängnissvoller gestalten sich aber die Störungen, wenn es sich um die Verstopfung einer Arterie handelt, welche in letzter Instanz die alleinige Ernährung und Versorgung des betreffenden Organs oder Organabschnittes mit arteriellem Blut zu leisten hat.

Solche Arterien, welche mit anderen benachbarten nicht durch collaterale Aeste, sondern nur durch Capillaren in Verbindung stehen, und von denen jede dem betreffenden Gewebsabschnitt in letzter Instanz allein arterielles Blut zuführt, hat Cohnheim als »Endarterien« bezeichnet. Der physiologische Werth derselben besteht darin, dass der zu ihnen gehörige Gewebsabschnitt nach Ausschaltung derselben nicht

mehr genügend ernährt wird und abstirbt. Diejenigen Arterienstämme, welche Endarterien darstellen, verästeln sich auch während ihres ganzen Verlaufes so, dass jeder abgehende Arterienast nun wieder eine Endarterie bildet, also mit der benachbarten nicht durch arterielle Anastomosen in Verbindung steht. Derartiger Endarterien gibt es nach Cohnheim mehrere: die Art. centralis retinae, die Art. lienalis, die Art. pulmonalis, renalis und die Gehirnarterien. Streng genommen gehören weder die Art. pulmonalis, noch die Art. lienalis und renalis vollständig in diese Gruppe, da sie noch mit anderen benachbarten Arterien anastomosiren, und für die Art. lienalis konnte ich sehr leicht den Beweis führen, dass die Milz nach Unterbindung der Art. und Ven. lienalis sehr bedeutend an Grösse und Gewicht zunimmt, was nur auf die arteriellen Zuflüsse zu beziehen ist, welche die Milz noch von der Kapsel her erhält. Für die Nierenarterie gilt nach meinen Versuchen das Gleiche.

Da nach embolischer Verstopfung einer der genannten Arterien das betreffende Organ, respective nach Verstopfung eines Astes derselben der betreffende Organabschnitt, nicht mehr genügend arterielles Blut erhält, um ernährt zu werden, denn die nach Ausschaltung derselben restirenden Zuflüsse seitens der kleinen arteriellen Anastomosen genügen auf die Dauer für die Ernährung des Gewebes nicht, so wird eine Gewebsnekrose und Verlust der Function die unmittelbare Folge dieses Vorganges sein. Die Nekrose vollzieht sich unter der Form der sogenannten Coagulationsnekrose, worauf wir noch später zu sprechen kommen. — Die Functionsstörung, respective Aufhebung der Function, äussert sich, je nach der Art des Organs, in einem Aufhören seiner specifischen Leistung, bei den Drüsen also in einer Unterbrechung, wenn es sich um einen ausgleichbaren, in einem völligen Versiegen der Secretion, wenn es sich um einen endgiltigen und irreparablen Process handelt. Nirgends aber sieht man die Functionsstörung prägnanter und prompter auftreten, als bei einer Embolie einer grossen Hirnarterie oder der Art. centralis retinae, während die Gewebsveränderungen von verschiedenen Ursachen abhängig sind, am meisten von der Natur des embolischen Materials.

Die gewöhnlichste Form, unter welcher wir das Gewebe in Folge embolischen Arterienverschlusses absterben sehen, ist die der Coagulationsnekrose, wobei das Gewebe in eine dem geronnenen Fibrin ähnliche Masse verwandelt wird, in welcher die Zellkerne zu Grunde gehen. Weigert hat gezeigt, dass diese Art des Absterbens überall da eintritt, wo das Gewebe noch geringe Zufuhr von Ernährungsmaterial erhält. In unserem Fall stirbt das Gewebe ab, weil es nicht mehr genügend ernährt wird, und zwar unter der Form der Coagulationsnekrose, weil die minimalen Zuflüsse seitens der Collateralen und Anastomosen genügen, um die Zellkerne aufzulösen und zum Schwund zu bringen. Meistens

präsentiren sich die abgestorbenen oder coagulationsnekrotischen Herde (embolischen Nekrosen) in der Form eines Keiles, dessen Spitze nach der verstopften Stelle der zuführenden Arterie, d. h. nach dem Embolus hin gerichtet ist, während die Basis des Keiles nach der Peripherie des Organs hin zeigt. Solchen embolischen Nekrosen oder »weissen Infarcten« begegnet man am häufigsten in der Milz, den Nieren und den Lungen, im Herzen und sehr selten in der Leber. Da die Peripherie des Infarcts in den meisten Fällen ein mehr oder weniger breiter hämorrhagischer Saum umgibt, und dieser zuweilen umfangreicher ist, als der in der Mitte sitzende nekrotische Herd selbst, welcher sich weiss oder gelblich-weiss ausnimmt, so hat man die Blutung für die primäre, dem embolischen Verschluss zunächst nachfolgende Veränderung angesehen und den Herd daher als »hämorrhagischen Infarct« bezeichnet: da man ferner annahm, dass die Blutung allmälig aufgesogen würde, und an Stelle derselben ein weiss aussehendes nekrotisches Gewebe träte, so hat man ein zweites Stadium der hämorrhagischen Infarcte, das »der Entfärbung«, unterschieden und solche Herde als »entfärbte« hämorrhagische Herde bezeichnet. Diese Entstehungsweise ist durchaus unrichtig, wie ich experimentell und anatomisch nachgewiesen habe; vielmehr ist der Zusammenhang so, dass auf den Verschluss einer als Endarterie anzusehenden Arterie die embolische Nekrose unmittelbar folgt, und dass die periphere Blutung nur ein accidentelles, durch Compression der abführenden Venen in Folge der Gewebsschwellung bedingtes Ereigniss darstellt. Von einer »Entfärbung« des früher hämorrhagischen Infarctes kann schon deshalb keine Rede sein, weil erstens der weisse Herd der Blutung vorangeht, wie man dies unter Anderem auch direct im Augenhintergrund vermittelst des Augenspiegels am lebenden Menschen und experimentell beim Thier an der Niere und Milz beobachten kann, und zweitens, weil man in dem weissen, früher sogenannten entfärbtem Gewebe keine Spuren von Blutbestandtheilen nachweisen kann. Derartige embolische Nekrosen können, wie ich dies experimentell gezeigt habe, sich in den Nieren und der Milz schon 24 bis 36 Stunden nach Embolisirung der betreffenden Arterien ausbilden, während die Zellkerne schon nach kürzester Zeit absterben.

Wir haben im Obigen als Hauptursache der Milz- und anderen Infarcte die Emboli kennen gelernt; ich möchte hier noch auf eine letzte, allerdings äusserst seltene Ursache der Milzinfarcte hinweisen, nämlich auf die arteriellen Thromben, welche sich in der Milzarterie in Folge von Endarteritis oder Arrosion des Stammes der Milzarterie bilden können. Ist dieser Vorgang eingetreten, so können sich von diesem arteriellen Thrombus Partikel loslösen, welche durch den Blutstrom weiter in die Verästelungen der Milzarterie fortgeschwemmt werden, an einer passenden Stelle haften bleiben und auf diese Weise Infarcte der Milz hervorrufen.

So kann ein Thrombus der Milzarterie die Ursache für embolische Verstopfung der Aeste der eigenen Arterie abgeben. Bei dem Interesse, welches diesem Process gebührt, werde ich einen derartigen Fall anhangsweise mittheilen.

Wir kommen nun zu den eigentlichen wirklichen hämorrhagischen Infarcten, welche ausser in der Milz fast nur noch in den Lungen vorkommen. Sie sitzen ebenso häufig in der Mitte des Organs als in der Peripherie, während die weissen fast ausnahmslos peripher sitzen und bis an die Kapsel reichen, und bilden mehr rundliche, seltener keilförmige, stark prominirende Herde von gleichmässig dunkelrother körniger Beschaffenheit, in welchen das Gewebe mit rothen Blutkörperchen durchweg prall infarcirt ist; eine Zertrümmerung des Gewebes durch das ergossene Blut, wie sie bei einer Apoplexie gefunden wird, kommt dabei niemals vor. An der Basis des hämorrhagischen Herdes findet sich gewöhnlich eine circumscripte Entzündung der Serosa (Perisplenitis), vorausgesetzt, dass die Infarcte mit ihrer Basis bis an die Kapsel reichen. Diese Herde entfärben sich nach einiger Zeit, wenn die per diapedesin hindurchgetretenen Blutbestandtheile von den vorhandenen und aus der Nachbarschaft eingewanderten Zellen aufgenommen und resorbirt sind. Bei diesen echten hämorrhagischen Infarcten kann man also mit voller Berechtigung im Gegensatz zu jenen primären embolischen Nekrosen von einem Stadium der Entfärbung sprechen, und findet man daher hier auch bei der Untersuchung des entfärbten Infarctes alle Blutbestandtheile in der Form der regressiven Metamorphose, wie etwa in alten apoplektischen Herden. Was nun die Ursache dieser echten hämorrhagischen Infarcte der Milz anbetrifft, so ist es mir bei der Untersuchung derselben nur selten gelungen, einen Embolus als Ursache derselben zu finden, so dass ich nur für einen kleineren Theil derselben zugeben kann, dass dieselben embolischer Natur sind, vielmehr ist es mir häufiger gelungen, in diesen Fällen Thrombosen der Venensinus nachzuweisen. Wir hätten es demnach in diesen letzteren Fällen mit einem Vorgang zu thun, wie er bei der venösen Stauung vorkommt, und wie er von Cohnheim und Stricker so schön an der Zunge und Schwimmhaut des Frosches unter dem Mikroskop studirt worden ist. Man sieht dabei bekanntlich den Vorgang der Emigration aus den gestauten Gefässen direct vor Augen.

Nach den schönen Untersuchungen von Cohnheim sollen diejenigen hämorrhagischen Infarcte, welche auf Embolien beruhen, durch venösen Rückfluss zu Stande kommen, welcher einsetzt, sobald die Circulation von arterieller Seite aufgehört hat. Die Blutung soll auf einer Desintegration der durch die Anämie geschädigten Arterienwandungen beruhen. Meinen vielfachen Versuchen nach kommt der venöse Rückfluss

bei Warmblütern überhaupt nicht zu Stande, da der Druck im Venensystem niemals positiv und nicht so gross wird, um ein Einströmen von Blut in das embolisirte Gebiet von venöser Seite her zu gestatten. Ebensowenig konnte ich mich auf Grund meiner Experimente von dem Eintreten der Desintegration der Gefässwände überzeugen.

Von grösster Bedeutung für die weiteren Folgen einer Embolie ist die Natur des Materials, aus welchem die Pfröpfe bestehen. Wir hatten bei unserer bisherigen Beschreibung ausschliesslich die sogenannten »blanden« Emboli im Sinne, welche aus denjenigen Gewebsbestandtheilen bestehen, die ausschliesslich unter physiologischen Bedingungen im Organismus vorkommen, d. h. also namentlich aus fibrinösem und bindegewebigem Material. Dem gegenüber findet sich eine andere Gruppe embolischer Erkrankungen, welche zurückzuführen sind auf Infection durch phlogogene Stoffe enthaltende Emboli oder auf pathogene Mikroorganismen, welche entweder allein oder zum grossen Theil den Inhalt der durch Emboli verschleppten Krankheitserreger bilden. — Der cardinale Unterschied zwischen jenen blanden und diesen infectiösen Embolis besteht darin, dass die ersteren lediglich und ganz ausschliesslich an die Arterien gebunden sind, während die letzteren, da sie zum grossen Theil aus Mikrococcen bestehen, die Capillaren durchwandern können. Es kann daher unter diesen Umständen von einer so stricten Trennung zwischen links- und rechtsseitigen Herzerkrankungen und zwischen Embolien des grossen und Lungenkreislaufes keine Rede sein. Wenn wir beispielsweise irgendwo im Körper einen Infectionsherd haben, welcher pathogene Mikroorganismen enthält, so kann aus diesem durch die Blutgefässe, namentlich die Venen, infectiöses Material fortgespült werden; da dasselbe aber die Capillaren durchwandert, lässt sich vorher auch nicht annähernd bestimmen, in welchen Capillaren dasselbe stecken bleiben wird. So kann bei einer septischen Pelveoperitonitis die Infarcirung der Capillaren mit septischen Coccen ebenso gut zu multiplen septischen Abscessen in den Lungen führen, als auch zu einer sogenannten metastatischen Panophthalmitis oder zu multiplen Abscessen in der Milz, in den Nieren, im Pankreas etc., da das kleincalibrige embolische Material ebensowohl die Capillaren der Lungen passiren und in den Gefässen der Chorioidea oder der Milz stecken bleiben kann, wie es bereits in den Lungen selbst festen Fuss fassen und dort die Infection hervorrufen kann. Ich habe auf diese Verhältnisse sehr ausführlich in meiner Abhandlung über »septische Processe« in der Zeitschrift für klinische Medicin, 1881, Bd. II, Rücksicht genommen.

Welcher Art das embolische Material in dieser letzten Gruppe von Fällen ist und sein mag, ist principiell gleichgiltig: Staphylo-, Strepto-Gonococcen, Spirochaeten, Davaine'sche Stäbchen, Aspergilli, Tuberkel-

bacillen, Aktinomyces und — wie sonst immer ihr Name ist —, die Hauptursache ist und bleibt ihre infectiöse Natur, vermöge welcher sie in anderen, vom ursprünglichen Erkrankungsherd zum Theil weit entfernten Organen sogenannte metastatische Herde von der gleichen Beschaffenheit erzeugen, welche durch die Circulation (Blut- und Lymphgefässe) vermittelt werden. Die durch diese infectiösen Emboli erzeugten Herde unterscheiden sich von den blanden Embolien vor Allem durch ihre hohe Infectiosität und die grosse Neigung zu raschem Gewebszerfall, wobei sich multiple miliare Abscesse von Hirsekorn- bis Kirschkerngrösse und darüber bilden, während bei den sogenannten blanden Embolis meist ein einziger Herd von Keilform gefunden wird. In den ersteren Fällen sind die betroffenen Organe vollständig durchsetzt mit miliaren Abscessen, welche mit einem chocoladefarbenen, ganz dünnen, meist zerfliessenden Inhalt erfüllt angetroffen werden. Wenn beispielsweise bei einer septischen Infection eine Wöchnerin eine specifische (ulceröse) Erkrankung des Endocards, ganz gleich welcher Klappe und welchen Herzabschnittes, acquirirt und davon Metastasen in der Milz davonträgt, so findet man in den miliaren Abscessen der Milz dieselben Streptococcen, welche die Auflagerungen der erkrankten Herzklappen enthalten, und dieselben Streptococcen, mit welchen die Thromben der inficirten Venen der breiten Mutterbänder infarcirt waren. Nicht anders gestalten sich die Verhältnisse bei Abscessen der Lungen, welche nach septischer Infection irgend einer Wunde auftreten. Dieselben Strepto- oder Staphylococcen, welche in den Auflagerungen der septischen Endometritis oder einer diphtheritischen Placentarstelle gefunden werden, können von den Auflagerungen des Herzens oder aus den Abscessen der Lungen durch Cultur dargestellt werden. Dabei ist es durchaus nicht nothwendig, wie ich l. c. nachgewiesen habe, dass die Erkrankung der Herzklappen jedesmal das Mittelglied zwischen der primären Erkrankung und den sogenannten Metastasen bildet. Die Hauptsache ist der directe Import des Giftes vom ursprünglichen Krankheitsherd nach dem Ort der sogenannten Metastasenbildung, und wir können mit Bezug darauf keine bessere Analogie anführen als die sogenannten Krebsmetastasen, welche ebenfalls auf directer Verschleppung des Krebsseminium durch die Blut- und Lymphgefässe beruhen.

Wenn es in Folge von maligner oder septischer Endocarditis zum Zerfall der Herzklappen gekommen ist, oder auf anderem Wege septisches Material in die Milzarterie und deren Verzweigungen gelangte, wobei natürlich nicht ausgeschlossen ist, dass in den Gefässen vieler anderer Organe sich der gleiche Vorgang abspielt, so entwickelt sich in der Nachbarschaft der inficirten Gefässe multiple Abscessbildung mit eiteriger Demarcation, wobei gelegentlich kleinere oder grössere Abschnitte des

Milzparenchyms dissecirt werden und in mit Eiter oder Jauche gefüllten Höhlen liegend gefunden werden. Lehrreich sind nach dieser Richtung hin einzelne Beobachtungen, die ich in meinen Studien über die septischen Erkrankungen (l. c.) mitgetheilt habe.

Unter 35 sehr schweren Fällen von letal endender allgemeiner Sepsis fand ich ausnahmslos sehr grosse Milztumoren im Zustand der sogenannten trüben Schwellung, viele darunter von breiig zerfliessender Consistenz. Unter diesen 35 Fällen fanden sich vierzehnmal, d. h. in 40% multiple Abscesse von der eben geschilderten Beschaffenheit. Einige dieser Fälle möchte ich als Specimina kurz referiren:

Fall 4. Frau A. H. VIpara, erkrankte nach einer normalen Geburt. Schädelinhalt: Pachymeningitis haemorrh. int. Anfangs Blutungen in der Iris und den Retinae, dann doppelseitige Panophthalmitis, Cornealgeschwüre. Herz: Frische Endocarditis pulmonalis mit leichten Ulcerationen der Klappen. Unterleibsdrüsen: Bakteritische Infarcte und Abscesse in der Milz und den Nieren. Massenhafte Hämorrhagien in allen inneren Organen. Temperatur: Hohes, remittirendes Fieber mit starken Schwankungen und wiederholten Schüttelfrösten. Besondere Bemerkungen: Thrombophlebitis uteri mit Diphtherie der Placentarstelle. Von letzterer aus lassen sich mit purulenten Massen gefüllte Venen bis zur Vena spermatica d. verfolgen. Bakteritische Abscesse der Lungen.

Fall 5. Frau E. R. Sehr umfangreiche Pachymeningitis haemorrh. int. Enorme Blutungen auf den Netzhäuten und den Conjunctivis, meist mit weissen Centren. Auf der Haut viele, zum Theil sehr grosse Purpuraflecke, einzelne mit weissen Centren. Frische Auflagerungen auf den Mitral- und Aortenklappen ohne Geschwürsbildung. Milztumor mit multiplen septischen Abscessen, desgleichen in den Nieren. — Sehr hohe Temperaturen, bis 43·2° C., mit wiederholten Schüttelfrösten. Gangrän und Diphtherie des weichen Gaumens und der Schamlippen.

Fall 12. Frau L. K. Abortus mensis III. Eintritt der Septikämie circa am siebenten Tage danach. Conjunctival- und Retinalblutungen, später doppelseitige Panophthalmitis. Pachymeningitis haemorrh. int. — Anfangs Hautblutungen, später scharlachartiges Erythem mit einzelnen grossen Sugillationen und vielen kleinen herpetischen Efflorescenzen mit blutigem Inhalt, daneben pemphigusartige Pusteln. Ulceröse Endocarditis mitralis. Bakteritische Abscesse und multiple Hämorrhagien im Herzmuskel. Sehr grosse breiig zerfliessende Milz mit multiplen, sehr umfangreichen Milzinfarcten und Abscessen. Metastatische Nierenabscesse. Sämmtliche grössere Gelenke geschwollen und schmerzhaft. Febris continua, zwischen 39·5 und 40·5° C. schwankend. Diphtherie der Placentarstelle. Blutungen in allen inneren Organen.

Ich muss noch einmal ganz besonders hervorheben, dass in vielen Fällen, gleich den mitgetheilten, das Herz völlig intact gefunden wurde.

Pathologische Anatomie.

Die hämorrhagischen Infarcte lagern am häufigsten in der peripheren Substanz der Milz. Ihre Gestalt ist in der Regel rundlich oder keilförmig, der Arterienverzweigung entsprechend, mit dem breiten Ende gegen die Milzkapsel und mit der Spitze nach einwärts gerichtet, wobei sich der ganze Herd scharf gegen die gesunde Umgebung abhebt und auf der Schnittfläche über dieselbe hervorquillt. Die Zahl ihrer Herde und ihrer Grösse ist verschieden; die Milzsubstanz innerhalb eines solchen erscheint anfangs dunkelroth, dicht und hart, später entfärbt sie sich immer mehr, bis sie endlich eine gelbe, dichte, homogene Masse darstellt, die sich von der umgebenden normalen Milzsubstanz scharf abgrenzt. Der seröse Ueberzug der Milz zeigt über diesen infarcirten Stellen häufig Injection oder die Zeichen der Perisplenitis. Das ganze Organ ist je nach der Grösse und Zahl der Herde mehr oder weniger vergrössert, seine Substanz eventuell hyperämisirt. Man kann bei der Herausnahme der Milz aus der Leiche die hämorrhagischen Infarcte, falls sie peripher sitzen, sehr leicht an der Perisplenitis erkennen und durch die Kapsel hindurch wahrnehmen, noch leichter jedoch durch das Gefühl, da sie durch ihre Härte und pralle Beschaffenheit sofort erkennbar sind.

Die weiteren Metamorphosen eines solchen infarcirten Herdes bestehen meistens in Schrumpfung, Vernarbung und theilweiser Verkalkung.

Die embolischen weissen Keile der Milz haben öfters einen bläulich-rothen, lividen, verwaschenen Farbenton, während die anologen Herde in den Nieren rein weiss oder gelblichweiss erscheinen. Es hängt dies von der Grundfarbe der sehr blutreichen Milz ab. »Man braucht«, sagt Weigert (Virchow's Archiv, Bd. LXXIX) »in solchen Fällen nicht gleich an eine wirkliche Blutung zu denken; hier ist vielmehr nur der Farbstoff der ursprünglich in den Maschen der Pulpa vorhandenen Blutkörperchen gelöst und er diffundirt mit eigenthümlicher Veränderung seines Farbentons. Untersucht man solche weissliche oder auch livid-röthliche Keile, so kann man (namentlich an Alkoholpräparaten) oft zu der Meinung kommen, dass hier gar keine Veränderung da sei. Selbst an gefärbten Präparaten sieht man einzelne kernhaltige Rundzellen in dem Herde, die einen oberflächlichen Untersucher zu der Meinung führen können, die Zellen der Pulpa wären noch unversehrt. Bei näherer Besichtigung zeigt es sich aber, dass das ursprüngliche Bindegewebe, die Malpighi'schen Körperchen, die Zellen der Pulpa etc. kernlos sind, und dass die anscheinend ganz normalen rothen Blutkörperchen ihren Farbstoff eingebüsst

haben. Nun sind aber in der Milz die übrigen zelligen Elemente doch nicht reichlich genug, dass ihre Gerinnung die Bilduug eines so homogenen gelben Keiles erklären könnte, — »Exsudat« von Fibrin fehlt; es müssen demnach die rothen Blutkörperchen, die die grösste Masse des Milzgewebes abgeben, ebenfalls eine Art Gerinnung erlitten haben. Ihre histologische Veränderung besteht bei ihrer natürlichen Kernlosigkeit nur darin, dass sie ihren Farbstoff abgeben und ein etwas trüberes Aussehen bekommen. Hier hätten wir also in der That einen Fall, bei dem Theile, die hauptsächlich aus rothen Blutkörperchen bestehen, doch ganz entfärbt werden. Dass dies nicht bei allen Blutgerinnseln so schnell eintritt, liegt eben wohl wieder daran, dass hier durch die reichlich durchströmende Lymphe in dem von allen Seiten mit lebendem Gewebe zusammenhängenden Keile eine leichtere Auswaschung (auch der vom Blut unabhängigen Milzfarbe) stattfindet, wieder ein Beweis für die Annahme, dass in der That solche abgestorbene, mit der Umgebung eng verbundene Theile doch noch reichlich von fibrinogenhaltiger Flüssigkeit durchströmt werden, denn nur durch eine immer eindringende und wieder austretende lymphatische Flüssigkeit ist dasselbe zu erklären.

Alle diese Coagulationsnekrosen aber zeigen die Contouren ihrer kernlos gewordenen Gewebselemente nur eine Zeit lang unverändert. Allmälig werden dieselben immer verwaschener und undeutlicher, die Schärfe der Begrenzung immer mangelhafter, die Substanz immer trüber und granulirter. Endlich wird in bekannter Weise der Fibrinkeil mehr und mehr resorbirt, durch eine bindegewebige Narbe ganz oder theilweise ersetzt; der Rest kann in letzterem Falle verkalken.«

Ganz ähnliche weisse Infarcte von gleicher Form, nur reiner weisser Farbe, finden sich in der Milz häufig multipel bei gewissen acuten Infectionskrankheiten, vor Allem bei der Recurrens, dann beim Typus exanthematicus, bei der Cholera und beim Ileotyphus. Am sorgfältigsten studirt sind sie beim Rückfallsfieber, ohne dass es jemals gelungen ist, als Ursache derselben arterielle Emboli oder Einwanderung specifischer Elemente, namentlich Recurrensspirillen in die Capillaren nachzuweisen. Ponfick hält es für nicht unwahrscheinlich, dass die Venen dabei ursächlich betheiligt sind. Es fanden sich nämlich mehrfach in der aus dem Herde herausführenden Milzvene thrombotische Füllungsmassen nicht ganz frischen Datums. Ob nun, wie einige Autoren annehmen, diese erst secundär, von den Capillarthromben fortgeleitet, in die Venen gelangt sind, oder ob primär eine Venenthrombose erfolgte, ist für den schliesslichen Effect, die Bildung eines Infarcts, ganz gleichgiltig, denn in keinem Falle könnte man diese Ereignisse, wie Mosler geneigt ist, für die Erklärung des Zustandekommens dieser Herde verwerthen. Bei einer Venenthrombose können zwar, wie ich gezeigt habe,

hämorrhagische Infarcte, aber niemals diese rein weissen Keile zu Stande kommen, und dass es sich nicht etwa um einen entfärbten hämorrhagischen Infarct hiebei handelt, lehrt ein Blick auf das mikroskopische Bild solcher Herde, in welchen man niemals Residuen von Blutbestandtheilen vorfindet.

Symptomatologie und Diagnose.

Die Diagnose der Embolie der Milzarterie fällt mit derjenigen des hämorrhagischen Infarcts zusammen, da es klinisch niemals gelingt, das Hineingelangen des embolischen Pfropfes in die Arterie selbst nachzuweisen, sondern erst die Bildung des embolischen Herdes zu constatiren. Schmerz, eventuell Fieber und Schüttelfrost, vor Allem aber die Plötzlichkeit des Eintrittes, sowie der Nachweis des Vorhandenseins embolischen Materials, meistens durch den Nachweis einer Endocarditis, sind die hauptsächlichsten diagnostischen Anhaltspunkte.

Schmerzhaftigkeit in der Milzgegend ist ein so unsicheres und häufig fehlendes Symptom, dass ihre Gegenwart oder Abwesenheit kaum mit einiger Sicherheit für die Diagnose der Krankheit verwerthet werden kann. Der Schmerz, wenn er überhaupt vorhanden ist, ist in der Regel dumpf und wird durch körperliche Bewegung, namentlich durch tiefe Athemzüge, gesteigert. Heftiger Schmerz in der Milzgegend kommt stets auf Rechnung der begleitenden Entzündung des peritonealen Ueberzuges der Milz. Das Ausstrahlen des Schmerzes gegen die linke Schulter, Achsel, linke Thoraxseite hin ist eine seltene Erscheinung, der keine pathognomonische Bedeutung zukommt.

Die Schwellung der Milz ist abhängig von der Zahl und Grösse der Keile und erreicht in der Regel keinen sehr bedeutenden Grad. Entwickeln sich hämorrhagische Herde in schon chronisch vergrösserten Organen, wie bei Intermittensmilzen oder amyloider Degeneration, so hängt die Volumszunahme von der ursprünglichen Krankheit ab.

Fiebererscheinungen und eventuelle Schüttelfröste kommen wohl nur in den seltensten Fällen auf Rechnung der vorliegenden Milzerkrankung, sondern sind vielmehr abhängig von der schon bestehenden acuten ulcerösen Endocarditis, Septikämie oder Puerperalfieber, bei deren Bestehen wir ganz vorzugsweise jene oben beschriebenen septischen Infarcte oder Abscesse auftreten sehen. Mit der Grundkrankheit ist an und für sich meistens schon ein erheblicher frischer Milztumor verbunden. Da, wie ich vorher gezeigt habe, in 40 Procent dieser Fälle septische Abscessherde in der Milz vorkommen, so müssen wir bei ihnen stets auf das Vorkommen dieser Processe gefasst sein. Der Verdacht auf das Eintreten dieser Herde wird gerechtfertigt, wenn plötzlich grössere Schwellung der Milz und dumpfer Schmerz oder Schmerzhaftigkeit bei Druck in der Milzgegend eintreten.

Behandlung.

Von einer Behandlung der Milzinfarcte kann in der Mehrzahl der Fälle keine Rede sein. Abgesehen von der Schwierigkeit der Diagnose, besitzen wir keine Mittel, welche selbst bei richtiger Erkennung der vorliegenden Processe einen wesentlichen Einfluss auf die Rückbildung derselben ausüben könnten. Vielmehr werden die allgemein giltigen Regeln das therapeutische Handeln lenken. Bei starker Schmerzhaftigkeit werden wir warme Kataplasmen, eventuell narkotische Mittel, ja im Nothfall subcutane Morphiuminjectionen anwenden. Die Hauptsorgfalt ist auf die Behandlung der Grundkrankheit zu verwenden.

Anhang.

(Krankengeschichte.)

Perforirendes Magengeschwür mit tödtlicher Blutung unter dem Bilde der »perniciösen Anämie« verlaufend. Arrodirung der Art. lienalis mit Thrombusbildung und secundärer Embolisirung der genannten Arterie. Milzinfarcte und Milzabscesse.

J. A., 32jähriger Kutscher, von mir auf der Frerichs'schen Klinik behandelt vom 29. August bis 10. October 1880.

Patient will bis vor vier Wochen absolut gesund gewesen sein; dann begannen Magenbeschwerden, welche in häufigem Erbrechen bestanden. Blut soll niemals dabei gewesen sein. Wegen zunehmender Schwächeu nd heftiger Gliederschmerzen suchte er die Klinik auf.

Gelbweisses Colorit der Haut und absolut farblose Schleimhäute. Wachsbleiche Ohren. Auf dem unteren Theil des Sternum ein constantes systolisches, schabendes Geräusch, manchmal von der Intensität einer frischen Pericarditis. Leichte Herzvergrösserung nach rechts. Der Spitzenstoss in abnormer Ausdehnung sicht- und fühlbar, von einem leichten Frémissement begleitet. Pulsus celer. Deutliches Nonnensausen, sehr deutlich durch die Palpation wahrnehmbar. Herzklopfen mit dyspnoetischen Anfällen. Lungen intact. Urin von normaler Beschaffenheit und Menge. Starke Knochenschmerzen, am meisten in den Unterextremitäten. Augenhintergrund normal bis auf Residuen früherer Blutungen.

Der Zustand veränderte sich bis tief in den September hinein wenig. Nur war es auffallend, dass trotz guten Appetits und geregelter Verdauung sich das Allgemeinbefinden des Kranken nicht hob, sondern im Gegentheil zusehens verschlechterte. Patient sah vollständig wachsbleich aus. Klagen über starke Schmerzen, welche vom Epigastrium aus nach der linken Schulter ausstrahlten. Auf den Netzhäuten waren wiederholt Blutungen, zum Theil mit weissen Centren aufgetreten. Im Blut die weissen Zellen nicht vermehrt, die rothen sehr blass, vielgestaltig, zum Theil enorm klein und pessarienförmig.

Am 23. September trat ohne jede nachweisbare Ursache plötzlich eine Hämatemesis ein, wodurch 700 cm^3 einer tief dunkelrothen, mit Speiseresten untermischten Flüssigkeit entleert wurden, welche grosse Klumpen, zum Theil

reinen, geronnenen Blutes enthielt. Fast unmittelbar nach dem Blutverlust klagte Patient über starke Magenschmerzen, intensives Herzklopfen und Schwindelgefühl. Die Temperatur sank auf 36·4°, der Puls wurde klein, fast fadenförmig. Dieser Zustand bestand mehrere Tage fort, namentlich traten auch jene ausstrahlende Schulterschmerzen in erhöhtem Masse auf. Der Stuhl wurde diarrhoisch und enthielt tagelang Klumpen geronnenen Blutes.

Das Blut enthielt jetzt kernhaltige rothe Blutkörper, aber keine vermehrten Leukocyten. Auf der Retina traten punktförmige und ausgedehnte Blutungen auf. Vermehrte Knochenschmerzen. Urin frei.

In der Nacht vom 7. auf den 8. October erfolgte eine neue Magenblutung, durch welche 800 cm^3 flüssiges, kirschrothes Blut entleert wurden. Als ich den Kranken wenige Stunden später sah, fand ich ihn vollkommen benommen, leichenblass. Fragen wurden nicht beantwortet. Temperatur 35·6°; Puls fadenförmig. Der Urin wurde ins Bett entleert. Die Pupillen beiderseits mydriatisch, reagirten äusserst träge auf Lichtreiz.

Augenbefund am gleichen Tage: Papilla optica beiderseits auffallend bleich, nicht deutlich prominirend, ihre Grenzen etwas verwaschen. Von ihr aus erstreckt sich eine intensiv weisse Trübung auf die Retina, welche sonst von normaler, aber auffallend hellrother Färbung ist. Die Trübung der Netzhaut concentrirte sich vorzugsweise um die Papilla optica, während die Umgebung der Macula lutea absolut intact geblieben war. Multiple Hämorrhagien. Die Arterien erscheinen verengt und können nicht weit gegen die Peripherie hin verfolgt werden. Sie sowohl wie die Venen auffallend hellroth. Im aufrechten Bild erkennt man eine zarte radiäre Trübung des Sehnervenkopfes und eine leichte Verschleierung des papillären Theiles der retinalen Blutgefässe. Auf der Papille ist der Reflexstreifen an Venen und Arterien sehr undeutlich.

Trotz aller angewendeten Analeptica erholte sich Patient nicht mehr, sondern collabirte mehr und mehr, bis eine am 10. October von neuem auftretende Blutung seinem Leben ein plötzliches Ende machte. Der Tod trat während der Blutung ein. Eine am Tage vorher nochmals ausgeführte Untersuchung des Augenhintergrundes ergab eine Zunahme der neuroretinitischen Veränderungen.

Die Autopsie (12. October) ergab ausgesprochenste Anämie aller Organe. Herz von normaler Grösse, die Musculatur von extremster Blässe, graugelb gefärbt, brüchig. Auf der Schnittfläche erschienen überall intensiv graue Herde und ausgedehnte Züge, im Bereich derer die Muskelsubstanz völlig untergegangen und durch Bindegewebe ersetzt ist. Stellenweise sind dieselben so zahlreich, dass der bindegewebige Charakter des Präparates entschieden in den Vordergrund tritt. Die Milz vergrössert (13·5—10—4 cm), ihre Oberfläche theilweise glatt und durchscheinend, mit punktförmigen Blutungen besetzt. An anderen Stellen erscheint die Kapsel uneben, rauh, mit frischen Auflagerungen bedeckt. Hier sieht man zwei grössere Herde durchschimmern, in deren Bereich das Milzparenchym verdichtet und infiltrirt erscheint. Beim Einschneiden in diese sich scharf absetzenden Herde, von denen der kleinste (im Umfang einer Haselnuss) am inneren Rand, etwa in der Mitte des Organs, seinen Sitz hat, während der grössere mehr nach aussen gelegen ist und mehr als ein Drittheil des ganzen Organs einnimmt (5·5—4—2·5 cm), erkennt man, dass dieselben eine ganz verschiedene Beschaffen-

heit darbieten. Im Bereich des letztgenannten, deutlich keilförmigen Herdes ist das Milzparenchym überall gleichmässig hämorrhagisch infiltrirt, von braunrother Färbung und derbem Gefüge. Der zu diesem hämorrhagischen Infarct führende Arterienast ist durch einen Pfropf vollständig verlegt. Der andere, mehr kugelförmig gestaltete Herd besteht aus einer mit schmierigem Inhalt und kleinen krümmligen Bröckeln erfüllten Höhle, welche von eiterig infiltrirtem Milzgewebe umgeben ist. Der Inhalt dieses Milzabscesses bildet, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, zertrümmertes Milzgewebe, welches stellenweise noch seine natürliche Anordnung und histologische Structur erkennen liess. Der Magen enthält chocoladenfarbige, mit Speisenresten vermischte Flüssigkeit. In der Mitte der hinteren Wand, circa 3 cm von der kleinen und 7 cm von der grossen Curvatur entfernt, findet sich ein glattrandiges, unregelmässig geformtes Loch von 1 $^1/_2$ cm Durchmesser, welches in eine glattwandige, haselnussgrosse Höhle führt, deren Grund das Pankreas bildet. In diese ragt ein Thrombus hinein, welcher eine Perforationsstelle der Art. lienalis vollständig ausfüllt. Nach Abspülung desselben durch den Wasserstrahl erkennt man die Perforationsöffnung der Arterie und kann vom Magengeschwür aus mit einer Sonde sehr leicht in das Lumen des Arterienstammes hineingelangen. Die Perforationsstelle findet sich in geringer Entfernung vom Abgang der Milzarterie aus dem Stamm der Art. coeliaca. Im weiteren Verlauf der Arterie finden sich verschiedene abgelöste linsengrosse, theils fadenförmige Gerinnsel. Bei einer Vergleichung des innerhalb der Milz gefundenen Embolus mit dem im Stamm der Arterie steckenden Thrombus fällt sofort die volle Uebereinstimmung in der Zusammensetzung des obturirenden Materials auf.

Das Knochenmark des rechten Femur, welches allein zur Untersuchung gelangte, war zum grössten Theil fettarm, zinnoberroth. Mikroskopisch enthielt dasselbe sehr viele sogenannte blutkörperhaltige Zellen und kernhaltige rothe Blutkörperchen.

Epikritische Bemerkungen.

Das weitaus bemerkenswertheste des mitgetheilten Falles besteht meiner Ansicht nach darin, dass ein so willkommener und heilbringender Vorgang, wie die Thrombusbildung an der Perforationsstelle einer arrodirten Arterie gleichzeitig die Veranlassung bildet zu einer anderen schweren Complication. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass es die Thrombose der Milzarterie war, welche zur Embolisirung der peripher gelegenen Abschnitte derselben Arterie führte. Dabei stellte sich das interessante Verhältniss heraus, dass der Entstehung eines jeden der beiden Milzinfarcte eine neue Hämatemesis voranging. Eine genaue Vergleichung des klinischen und anatomischen Befundes zwingt zu folgender Auffassung.

Die erste klinisch nachgewiesene und von uns beobachtete Magenblutung trat am 23. September, die nächste in der Nacht vom 7. auf den 8. October und die letzte, dem Tode unmittelbar vorangehende am 10. October auf. Bei der Autopsie fanden wir einen älteren, vollständig erweichten hämorrhagischen Infarct neben einem ganz frischem, noch nicht entfärbten. Der Eintritt der jedesmaligen Magenblutung gibt uns aber sicheren Aufschluss über das Alter der Milzinfarcte. Vor allem ist klar, dass der erstere der beiden, welcher bereits zur Abscessbildung und Dissection geführt hatte, viel

älteren Datums sein musste, als der noch im Zustand der hämorrhagischen Infiltration befindliche. Wir werden nicht irre gehen, wenn wir für den ersteren ein Alter von mindestens 14 Tagen, für den letzteren von nur wenigen Tagen annehmen. Die am 23. September (d. i. 17 Tage vor dem Tode) beobachtete Hämatemesis, welche überhaupt die erste wohl constatirte war, verdankte ihren Ursprung dem Durchbruch des Geschwürs in die Art. lienalis. Die Blutung sistirte, nachdem sich ein Pfropf in der Perforationsstelle gebildet hatte, welcher, wie der bei der Section gefundene, wahrscheinlich seitlich in das Lumen der Arterie hineinragte. Ein von diesem Thrombus durch den Blutstrom losgelöstes Fragment führt zur Bildung des ersten, später abscedirenden Infarcts. Die Entstehung des zweiten Infarcts, sowie das Zustandekommen der zweiten Magenblutung wurde nur dadurch bedingt, dass der Thrombus vollends gelöst und weiter in die Milzarterie hineingetrieben wurde, wodurch wahrscheinlich beide Processe gleichzeitig eingeleitet wurden. Durch eine neue Lockerung des inzwischen wieder gebildeten Thrombus erfolgte dann die dritte tödtliche Blutung. Dass es sich im letzteren Fall nur um eine Lockerung, nicht um eine Ausstossung des Pfropfes gehandelt haben kann, geht daraus hervor, dass wir denselben bei der Autopsie noch in der Perforationsöffnung steckend vorfanden. Wir haben somit den interessanten Befund, dass eine arterielle Thrombose gleichzeitig zur Embolisirung desselben Gefässes führen kann.

Warum das eine Mal die Embolisirung des Milzarterienastes zur Abscessbildung führte, ist nicht klar ersichtlich. Indess bedarf es dazu keineswegs immer des Vorhandenseins von septischem inficirten Material.

Gewöhnliche, durch blande Emboli hervorgerufene, hämorrhagische Infarcte nehmen in nicht allzu seltenen Fällen, namentlich in der Milz und den Lungen, den Ausgang in Erweichung oder Sequestrirung durch eitrige demarkirende Entzündung. Nach meinen Beobachtungen und experimentellen Erfahrungen scheint der letztere Ausgang dann einzutreten, wenn sich in dem embolisirten Organabschnitt gar keine collaterale Circulation einstellt. Alsdann kommt es nicht zur hämorrhagischen Infarcirung, sondern von Anfang an zur Nekrose (ohne Blutung) und secundären Erweichung.

Auf weitere epikritische Bemerkungen, so namentlich auf den Hinweis der absoluten Gleichheit dieses Krankheitsfalles mit perniciöser Anämie verzichte ich, da es mir hier nur um die Veränderungen der Milz zu thun war, verweise aber auf meine Verwerthung dieses Krankheitsfalles in der Berliner klinischen Wochenschrift (Nr. 49, Jahrgang 1880).

Der Milzabscess.

Aetiologie und pathologische Anatomie.

Im vorigen Capitel haben wir vorzugsweise diejenigen Veränderungen der Milz besprochen, welche die Folge mechanisch wirkender Emboli in der Milzarterie darstellen. Gesellt sich aber zu der mechanischen

Wirkung derselben eine entzündungerregende, irritative Ursache hinzu, oder ist eine specifische Reizung von vornherein durch die infectiöse Beschaffenheit des Pfropfes gegeben, so kommt es zur Entzündung in dem betreffenden Theil des Milzgewebes und seiner Umgebung. Es muss jedoch nachdrücklich hervorgehoben werden, dass in einzelnen Fällen von Milzabscessen, die durch einen rein mechanisch wirkenden, sogenannten blanden Embolus bedingt zu sein scheinen, eine Entzündung oder Infection erregende Ursache nicht nachzuweisen ist. Nach dieser Richtung hin gilt die kurz vorher mitgetheilte Krankengeschichte als ein classisches Beispiel. Es handelte sich dabei um einen blanden Thrombus der durch ein perforirendes Magengeschwür arrodirten Arteria lienalis, von welchem sich Partikel losgelöst hatten, welche in die Verästelungen der Arterie gelangt waren und hier theils einen einfachen Infarct der Milz, theils einen Abscess verursacht hatten. Bei der Autopsie liess sich keine Ursache für diese Verschiedenheit in der Wirkung des embolischen Materials nachweisen. Bei der bacteriologischen Prüfung des Eiters und der Impfung von Thieren mit demselben erwies sich der Abscess als steril. Dasselbe Resultat ergab ein Milzabscess, den Th. Kölliker operirte (cfr. Abschnitt: Behandlung). Die bacteriologische Untersuchung des Abscesseiters bei Färbung mit Gram'scher und Löffler'scher Lösung, ebenso die Culturproben fielen völlig negativ aus. Dasselbe Resultat hatte auch Lauenstein in einem Fall von Milzabscess, den er mit Erfolg eröffnete. Zuweilen schliessen sich an diese Milzabscesse linksseitige Pleuraexsudate (ohne Durchbruch) an.

Der Milzabscess ist eine ziemlich seltene Erkrankung. In der Regel entsteht derselbe secundär. Ganz vereinzelt kommen auch Milzabscesse vor, für die sich die primäre Ursache nicht ermitteln lässt. Für solche Fälle hat man unbestimmte Vorgänge, wie: Erkältung, Stoss und Fall auf den Unterleib, sogar Ueberanstrengung als Ursache ausgesprochen. Jedoch schwebt diese Lehre von den primären Milzabscessen ziemlich in der Luft.

Die secundären Milzabscesse sind in zwei Gruppen zu scheiden. Die eine umfasst diejenigen, die durch Uebergreifen von Eiterungen benachbarter Organe auf das Milzparenchym bedingt sind. Auch über diese Gruppe besteht noch nicht volle Klarheit. Denn in den wenigen davon bekannt gewordenen Fällen hat die Deutung des Befundes gewisse Schwierigkeiten. Es ist nicht mit Bestimmtheit zu sagen, ob thatsächlich die Milz erst secundär in die Eiterung mit einbezogen worden ist. Alle übrigen Fälle von Milzabscessen können unter einem gemeinsamen Gesichtspunkte betrachtet werden: sie sind aus embolischen Infarcten oder metastatischer Entzündung hervorgegangen. Man sieht zunächst Milzabscesse sich aus keilförmigen, embolischen Milzinfarcten entwickeln,

wobei die Infarcte von Endocarditis des linken Herzens ausgelöst sind. Das Bild, das man antrifft, wird durch die Autopsie geklärt, zunächst durch die endocarditischen Processe, den eventuellen Nachweis eines Embolus, und vor Allem dadurch, dass sich neben dem Abscess Infarcte verschiedenen Alters, zumeist kleinere, vorfinden. Es haben verschiedene Schübe endocartitischer Massen in die Milz stattgefunden. Dieselbe Bedeutung, wie die Endocarditis des linken Herzens, haben Erkrankungen der Aorta. Im Ganzen sind Abscesse auf der beschriebenen Grundlage seltene Erscheinungen. Das eigentliche Gebiet, auf dem die Milzabscesse gedeihen, sind die Infectionskrankheiten. An erster Stelle steht hiebei das Rückfallfieber. Für die Febris recurrens ist die Häufigkeit des Auftretens von Milzabscessen geradezu charakteristisch. Diese Häufigkeit gerade bei der Recurrens erklärt sich aus der hervorragenden Neigung der Krankheit zur Bildung von Milzinfarcten. Grössere Infarcte tendiren am ehesten zum Ausgang in Abscessbildung. Jedoch muss man dabei im Auge behalten, dass diese Neigung zur Production von Milzabscessen in den verschiedenen Epidemien äusserst verschieden ist. Während ich bei der grossen Breslauer Recurrensepidemie vom Jahre 1872/73 unter vielen Hunderten von Kranken keinen einzigen sah, beschrieben Ponfick und namentlich russische Autoren (Kernig, Petrowski) dieselben als ziemlich häufigen Befund, sogar öfters mit Perforation und tödtlicher Peritonitis.

Unter den anderen Infectionskrankheiten, bei denen Milzabscesse beobachtet werden, treten die Pyämie und die Endocarditis ulcerosa besonders hervor. Gelegentlich sollen sie auch bei anderen acuten Infectionskrankheiten, wie Ileotyphus und Flecktyphus beobachtet worden sein.

Einen derartigen Fall von Milzabscess im Anschluss an Ileotyphus, wobei infectiöse Emboli aus vorhandenen Eiterherden in die Milz verschleppt worden sein sollen, beschreibt W. Nolen (Nederl. tigdschr. v. Geneeskunde. 1894), jedoch erscheint mir derselbe durchaus nicht einwandfrei. 25jährige Frau, die sechs Wochen nach normalem Puerperium und im Anschluss an Typhus mit Fieber und Diarrhöe erkrankte. Auf Grund von geringfügiger Schmerzhaftigkeit bei Druck auf die Ileocöcalgegend und Vergrösserung der Milz wurde zunächst an Ileotyphus gedacht. Zehn Tage später, als die Temperatur zur Norm abgeklungen war, konnte man die Milz wieder deutlich fühlen; sie war wenig schmerzhaft. Fluctuation fehlte. Bei der Eröffnung der Bauchhöhle fand sich ein Liter schmutzigbrauner Eiter mit Coagulis. Heilung. Zu bemerken ist noch, dass man auch in anderen Milzabscessen, die sich an Typhus anschlossen, im Eiter derselben keine Typhusbacillen gefunden hat. Neben den umfangreichen Eiterherden kommen auch oft Follicularabscesse in der Milz vor.

Die Mehrzahl der Milzabscesse ist der Grösse des Organes entsprechend relativ klein; die meisten haben Walnuss- bis Hühnereigrösse. Doch kommen auch grössere Abscesse zu Stande durch die Vereinigung zweier oder mehrerer vereiterter Infarcte. Zu berücksichtigen ist, dass es zugleich zur Einschmelzung von Milzgewebe in mehr oder minder ausgedehntem Maasse kommt. In ganz excessiven Fällen von Milzabscessen imponirt das Organ nahezu als ein grosser Eitersack, der mehrere Liter Eiter (angeblich bis 15) enthalten kann. Vollständig dunkel blieb die Aetiologie eines Milzabscesses in einem Fall von Monod (Bull. et mêm. de la soc. de chirurg. de Paris. T. XVIII). Käsige Beimengungen zu dem Inhalt des Abscesses liessen an Tuberculose denken, doch ergab die mikroskopische wie bacteriologische Prüfung und Impfung eines Meerschweinchens mit dem Eiter keinen Anhalt dafür. Mikroorganismen fehlten völlig, ebenso Zeichen von Echinococcus. Der Abscess war total steril.

Diagnose und Symptomatologie.

Die Diagnose eines Milzabscesses ist in der Mehrzahl der Fälle ungemein schwierig. Zunächst gibt es eine ganze Reihe von Fällen, in denen derselbe keine besonders merklichen Symptome zeigt; dies trifft für kleine, interlienal gelegene, sich schleichend entwickelnde Abscesse zu. Sie haben schon eine ziemlich beträchtliche Dauer hinter sich und mehrerlei Wandlungen durchgemacht, ehe sie deutlicher zu erkennen sind. Im schroffsten Gegensatze dazu stehen diejenigen Abscesse, die sich ungemein schnell entwickeln, ohne viel Verzug den grösseren Theil des Milzparenchyms in die Eiterung mit einbeziehen und zum Milzschwund führen. Besondere Beachtung verdienen diejenigen Fälle, in denen der Milzabscess peripher liegt, wo es zu entzündlichen Processen im peri- und parasplenitischen Gewebe und zu Verlöthungen der Milz mit der Nachbarschaft kommt. Je nachdem diese Verlöthung zu Stande kommt, je nach ihrem Umfange und ihrer Art gestalten sich die weiteren Vorgänge verschieden, falls gelegentlich der Abscess die Milzkapsel sprengt. Tritt die Perforation des Abscesses an einer Stelle auf, wo eine festere Verlöthung nicht besteht, so kann im günstigsten Falle der Eiter in eine vorgebildete, abgeschlossene Bauchfelltasche ergossen werden. Es kommt zu einem circumscripten intraabdominellen Abscess. Anderenfalls, und das ist besonders ungünstig, strömt der Abscesseiter frei in die Bauchhöhle aus, verbreitet sich hier über weite Strecken und ruft eine meist tödtliche Peritonitis hervor. Hat eine Verlöthung der Milz mit benachbarten Partien stattgefunden, so ist unter günstigen Verhältnissen die Möglichkeit gegeben, dass der Eiter nach aussen entleert

wird. Das Günstigste ist der Durchbruch des Eiters durch die Bauchwand. Mehrfach beobachtet ist das Vordringen des Abscesses durch das Zwerchfell in die Lunge (Vidal, Mantell), wo Eiter auf dem Wege der Luftröhrenäste nach aussen gelangte. Immerhin richtet der Abscess in dem Lungengewebe solche Verheerungen an (im Mantell'schen Falle war ein Ast der Pulmonalarterie ergriffen), dass dadurch der Tod bedingt wird. Schwere Gefahren entstehen auch dann, wenn es unter ähnlichen Bedingungen zu Pyothorax kommt. Günstiger ist es, wenn der Abscess in ein Hohlorgan, in den Magen oder das Colon durchbricht (Herrmann, Cozé, Fahner).

Von den Symptomen des Milzabscesses seien zuerst die allgemeinen erörtert. Das Fieber, das man als stets vorhanden voraussetzen müsste, tritt bisweilen nicht deutlich in die Erscheinung. Es fehlt bei kleineren Abscessen gänzlich. Deutliche und charakteristische Fiebererscheinungen finden sich aber bei der allmäligen Vereiterung der ganzen Milz, der Phthisis lienis. Hier trägt das Fieber durchaus hektischen Charakter. Einen wesentlichen Fingerzeig für die Ausnützung der Temperaturcurven zur Entscheidung der Frage, ob ein Milzabscess vorliegt, bietet die Berücksichtigung der Thatsache, dass sich Milzabscesse an Recurrens und Abtominaltyphus anschliessen. Von Neuem auftretendes, stark remittirendes Fieber, bei fehlendem Rückgange der Milzvergrösserung deutet in diesen Fällen auf Milzabscess hin. Dazu kommen dann noch die eventuellen Begleiterscheinungen des Milzinfarcts. Auf der gleichen Stufe wie die Infectionskrankheiten stehen in Hinsicht auf die Verwerthung für die Diagnose des Milzabscesses endocarditische Processe. Tritt bei Patienten, die an Klappenfehlern des linken Herzens leiden, Schüttelfrost, eventuell mit Erbrechen auf, klagen dieselben über Schmerzen in der Milzgegend, und nimmt die Milzdämpfung schnell zu, so wird dieser Symptomencomplex, wie dies im vorigen Capitel näher ausgeführt wurde, auf den Eintritt von Milzinfarcten bezogen werden dürfen. Gehen diese nun gelegentlich in Eiterung über, wofür manchmal eine Ursache nicht nachweisbar ist, so können vermehrte Druckempfindlichkeit in der Milzgegend, remittirendes Fieber, eventuell mit erratischen Frösten und vor Allem Zunahme der Milzdämpfung auftreten.

Von den örtlichen Erscheinungen des Milzabscesses sei bezüglich der Empfindlichkeit des Organes auf das vorige Capitel verwiesen. Centrale chronische Milzabscesse pflegen ganz schmerzlos zu verlaufen. Aber auch die übrigen, die sich schnell entwickeln und peripher sitzen, rufen meistens nur dadurch Schmerzäusserungen hervor, dass die Kapsel in Mitleidenschaft gezogen wird, sei es, dass dieselbe stark gedehnt und gespannt wird, sei es, dass es zu Auflagerungen auf derselben kommt, die übrigens durchaus nicht immer zu Verlöthungen mit den Nachbar-

organen führen. Milzvergrösserung ist mit Reserve für die Diagnose zu verwerthen, denn man muss sich gegenwärtig halten, dass die Mehrzahl der Erkrankungen, bei denen Milzabscesse beobachtet werden, schon mit Milzvergrösserung verbunden sind. Verwerthbar ist nur der Nachweis deutlicher Fluctuation bei der Palpation der vergrösserten Milz. Die Probepunction gibt hier die Entscheidung.

Verkleinert sich eine die Zeichen der Fluctuation darbietende palpable Milz plötzlich, so ist darauf hin zu untersuchen, ob nicht eine Entleerung der Abscesshöhle stattgefunden hat. Am nächsten liegt die Untersuchung auf Anzeichen einer drohenden Peritonitis. Ganz eindeutig und entscheidend ist der Durchbruch durch die Bauchwaud. In Betracht kommt ferner Aushusten oder Erbrechen oder Entleerung von Eiter durch den Darm. Auch darauf ist zu achten, ob sich ein circumscripter intraabdomineller Eiterherd irgendwo nachweisen lässt.

Prognose und Behandlung.

Für die Prognose des Milzabscesses ist maassgebend die Erkenntniss, dass derselbe fast ausschliesslich eine secundäre Erkrankung darstellt. Die Prognose richtet sich daher im Wesentlichen nach der Beschaffenheit des Grundleidens. Die Möglichkeit der Spontanheilung eines Milzabscesses durch Eindickung und Verödung scheint gegeben, wie man aus gelegentlichen autoptischen Milzbefunden schliessen darf. Wahrscheinlich kommt sie nur in denjenigen Fällen vor, in welchen durch blande Emboli bedingte kleinere Infarcte sich zu Abscessen umbilden. In einem Fall von Lauenstein, in welchem der Milzabscess sich an einen Abdominaltyphns anschloss, trat nach operativer Eröffnung der Eiterhöhle Heilung ein.

Die Behandlung des Milzabscesses kann lediglich eine chirurgische sein, wenn überhaupt ein Eingriff indicirt erscheint In Frage kommen die Punction, die Incision und unter Umständen die Exstirpation der Milz. Sobald man das Vorhandensein eines Milztumors vermuthet, mache man eine Probepunction mit ziemlich weiter Canüle, da man auf ziemlich dicken Eiter gefasst sein muss. In einem Fall soll durch wiederholte Aspiration des Eiters der Abscess geheilt worden sein. Ergibt die Punction Eiter, so rathet Ledderhose im Anschluss an Lauenstein, die Canüle zunächst stecken zu lassen und sie als Wegweiser für die Incision zu benutzen. Für die Behandlung der Milzabscesse, sagt Ledderhose, kann heute nnr noch die ein- oder eventuell zweizeitige Eröffnung in Betracht kommen. Liegt die Milz hinter den Rippen, so müssen, um zu ihr zu gelangen, die Sinus pleurae und das Zwerchfell passirt werden. Hat im Sinus eine Verklebung der beiden Pleurablätter

stattgefunden, so wird ohne Bedenken, auch wenn die Milz selbst nicht an die Rippenwand angelöthet ist, die einzeitige Eröffnung ausgeführt werden können. Zeigt es sich dagegen beim Vordringen in die Tiefe, dass der Sinus pleurae nicht verklebt ist, so dürfte es sich empfehlen, zunächst die Wunde nur bis zur Oberfläche der Milz zu vertiefen, dann nach ausgeführter Tamponade eine Verklebung der Pleurablätter abzuwarten und erst in einer zweiten Sitzung die Eiterhöhle in der Milz selbst zu eröffnen. Ist die Milz so sehr vergrössert, dass sie zum Theil unterhalb des Rippenbogens zu liegen kommt, so wird es meist möglich sein, von den Bauchdecken aus den Abscess zu erreichen, und zwar je nach dem Grad der Verlöthung ein- oder zweizeitig.

Hat der Eiter die Kapsel durchbrochen, und ist er so in das paralienale Gewebe hineingelangt, oder liegt er innerhalb peritonitischer Verwachsungen, so sind keine Bedenken gegen die einzeitige Eröffnung gegeben.

»Unter Umständen kann die Milzexstirpation wegen Abscessbildung in Frage kommen: wenn die Milz durch einen oder multiple Abscesse zum grössten Theil zerstört ist, wenn Theile derselben gangränös geworden sind, oder wenn die Milz in einem Abscess schwimmend angetroffen wird.« In Fällen der letzteren Art ist die Milzexstirpation wiederholt mit günstigem Erfolg ausgeführt worden, jedoch vermuthet Ledderhose, dass es sich in diesen Fällen um peri- oder parasplenitische Eiteransammlungen gehandelt habe.

Ich habe bei sorgfältigster Durchmusterung der Literatur bis auf die jüngste Zeit sechs Fälle von durch Operation geheilten Milzabscessen gefunden. Davon ist der eine der vorhin erwähnte von W. Nolen, der sich im Anschluss an einen Abdominaltyphus entwickelte, nachdem die Entfieberung bereits eingetreten und die Milz detumescirt war. Neue Milzschwellung wies auf das eventuelle Bestehen eines Abscesses hin, trotzdem Fluctuation fehlte. Bei der Eröffnung der Bauchhöhle fand sich ein Liter schmutzigbraunen Eiters mit Coagulis.

In der Sitzung der medicinischen Gesellschaft zu Leipzig vom 10. November 1891 berichtete Th. Köllicker über einen Fall von Milzabscess, der eine Kranke mit grosser, den Rippenbogen überragender, leukämischer Milz betraf. Die Diagnose wurde durch den Nachweis von Fluctuation, dann durch Probepunction gestellt. Die Operation fand in zwei Zeiten statt. Am dritten Tage nach der Incision der Bauchdecken wurde der Abscess mit Troicar und Thermokauter eröffnet, dann drainirt. Trotz aseptischen Verlaufes erlag Patient unter Meteorismus einem Herzcollaps. Die Section ergab in der sehr vergrösserten Milz sieben weitere Abscesse, sowie zwei grössere in der Tiefe des Organs. Die bacteriologische Untersuchung des Eiters bei Färbung mit Gram-

scher und Löffler'scher Lösung, ebenso Culturproben fielen völlig negativ aus. Dasselbe Resultat hatte auch Lauenstein, der ebenfalls wegen Abscesses die Splenotomie machte. Auch er fand weder Eitercoccen, noch Typhusbacillen im Abscessinhalt. Hier jedoch erfolgte Heilung.

Der acute Milztumor.

Volumzunahmen der Milz, welche sich binnen kurzer Zeit entwickeln und auch nur innerhalb kurzer Zeit bestehen, charakterisiren den klinischen Begriff des acuten Milztumors. Die Ursachen sind stets infectiöser Natur, so dass wir ihm bei Infectionskrankheiten begegnen, wo er dem Krankheitsbild eine Art von pathognomonischer Signatur verleiht. Diese acute Anschwellung der Milz ist gebunden an eine grosse Reihe von acuten Erkrankungen, deren Gemeinsames auf noch nicht näher bekannten Veränderungen der Blutmasse beruht. Sie beginnt mit dem Auftreten der Grundkrankheit und verschwindet mit deren Erlöschen. Ihr anatomischer Charakter ist zunächst durch eine Hyperämie gekennzeichnet, zu welcher im weiteren Verlauf eine mehr oder weniger bedeutende Hyperplasie der pulpösen Elemente hinzutritt. Die Milzpulpa hyperplasirt, wie man annehmen muss, in Folge des Reizes, den ein im Blute vorhandener infectiöser Stoff auf die Elemente derselben ausübt. Die Pulpaelemente reagiren ungemein leicht auf den Reiz des infectiösen Blutstoffes. Dies rührt einmal von der Blutfülle der Milz her, zugleich aber auch von den anatomischen Verhältnissen der Milz. Innerhalb derselben lösen sich die Arterien in sehr zahlreiche, von Lücken durchbrochene, feinste Aestchen und Capillaren auf, aus denen sich das Blut in weite, wandungslose Räume (intermediäre Blutbahnen) ergiesst. Aus diesen wandungslosen Räumen sammeln sich die gleichfalls zunächst als siebförmig durchbrochene Canäle beginnenden Venen. Diese Anordnung hat zur Folge, dass das Blut sich träge und langsam durch die weiten intermediären Lacunen hindurchwindet. In diesen und an den durchbrochenen Stellen der Gefässe tritt das Blut in unmittelbare Beziehung zu den leicht erregbaren lymphoiden Zellen und den zarten Fasernetzen der Pulpa. Dabei werden die im Blute kreisenden infectiösen Stoffe leichter als anderswo von dem specifischen Organgewebe abgefangen. Sie üben aber gleichzeitig, zumal bei Anhäufung, einen Reiz aus, der die Hyperplasie der Elemente auslöst.

Das Verständniss für die Fähigkeit der Milz, im Blute suspendirte Stoffe in sich aufzunehmen, wird wesentlich erleichtert durch die Er-

gebnisse, die an der Milz bei Einbringung von Zinnober-Aufschwemmung in die Bauchvenen erzielt wurden. Ponfick (Virchow's Archiv, Bd. XLVIII), der auf Recklinghausen's Anregung Versuche dieser Art zuerst unternahm, schildert den Milzbefund am Frosche, wie folgt: In dem lockeren Gewebe der Milz bemerkt man, nachdem man dasselbe in 1⁰/₀iger Kochsalzlösung zerzupft hat, abgesehen von den Bruchstücken der Kapsel und der Gefässe, zunächst eine relativ spärliche Zahl eigenthümlicher, spindelähnlich gestalteter Elemente von 18—24 μ Länge, 3—4 μ Breite, mit mittlerer elliptischer Erweiterung und dünn ausgezogenen stäbchenförmigen Enden. Dieselben sind fein granulirt und lassen einen undeutlichen, annähernd ovalen Kern erkennen. Sodann zahlreiche farbige Blutkörperchen, von den gewöhnlichen Elementen des Blutes nicht abweichend, ferner eine geringe Zahl mehr oder weniger runder, goldglänzender, meist mit einem runden kernartigen Gebilde versehener Körper (Derivate farbiger Blutkörperchen). Endlich eine überwiegende Menge farbloser rundlicher Körperchen der verschiedensten Art und Gestaltung. Freier Zinnober wird niemals gefunden. Den Zinnober enthalten vielmehr von allen diesen Bestandtheilen nur gewisse Angehörige der letzten Gruppen, und zwar zwei von den drei Formen derselben: 1. grössere 6—10 μ im Durchmesser haltende rundliche und rundlichovale Zellen, von denen der grösste Theil deutlich granulirt, manche mit ziemlich grossen, stärker lichtbrechenden Körnchen in reichlicher Menge erfüllt sind; im Innern dieser Zellen findet sich ein, (seltener zwei) deutlicher runder Kern, meist excentrisch gelagert und dem einen mehr homogenen, an Körnchen armen Pole so nahe, dass die Begrenzungslinie von Kern und Zellenleib sehr nahe nebeneinander liegen: 2. gössere, sehr stattliche Zellen, 12—20 μ im Durchmesser, mit einer wechselnden, oft sehr beträchtlichen Zahl (bis 7) rundlicher Kerne gefüllt und daneben grössere und kleinere, kugelige oder unregelmässig eckige Klumpen enthaltend, sogenannte blutkörperchenhaltige Zellen. Letztere insbesondere lassen eine besonders reichliche Quantität des Farbstoffes wahrnehmen, zuweilen so sehr, dass nicht nur die oft zahlreichen Kerne, sondern auch die farbigen Blutkörperchen, beziehungsweise die Fragmente derselben von den körnigen Massen fast vollständig verdeckt werden. Die Aufnahme des Zinnobers von den Milzpulpazellen kann auch an noch lebenden Zellen beobachtet werden. Untersucht man ein Stückchen der Milz eines noch lebenden, z. B. drei Tage vorher mit Zinnober injicirten Frosches, schnell etwas in Serum zerzupft, in der feuchten Kammer, so kann man an sämmtlichen zinnoberführenden Zellen, den blutkörperchenhaltigen, wie den einfachen, rundlichovalen, deutliche Bewegungen wahrnehmen, die mit dem Leib der Zelle zugleich auch die darin suspendirten Farbstoffkörnchen verschieben. Besonders sind es die feineren Partikel-

chen, die an den rascheren und wechselvolleren Formveränderungen lebhaft Antheil nehmen, während die grösseren nach einigen vorwärts schaukelnden Bewegungen wieder nach ihrem früheren Platz hin zurücksinken, und so dem jedesmaligen Standpunkte der Hauptmasse, wenn auch unter Schwanken, treu bleiben. (Ponfick, Virchow's Archiv, Bd. XLVIII, S. 9.)

Ergänzt wurden die Ponfick'schen Studien durch Untersuchungen Wilhelm Siebel's (Virchow's Archiv. Bd. CIV. S. 514), der nach der Recklinghausen'schen Grundidee Indigo Fröschen in die Lymphbahn brachte. Es fanden sich stets bedeutende Mengen von Indigo in der Milz. Es ist darin, wie das mikroskopische Bild zeigt, sehr ungleich vertheilt. Die dichten, beim Frosch gestreckten und unregelmässig gestalteten Anhäufungen von Rundzellen (Malpighi'schen Körperchen) waren stets frei von Indigo, es sei denn, dass noch einige indigohaltige weisse Blutkörperchen in den Gefässen sassen. Hingegen zeigte sich die Milzpulpa stark indigohaltig, und zwar vorzugsweise an der Grenze der Malpighi'schen Körperchen, wo das Venennetz der Pulpa besonders reich entwickelt ist, während das Centrum der Pulpastränge viel weniger Indigo enthielt. Eine Untersuchung über das Verhältniss des Indigo zu den zelligen Elementen ergab zu keiner Zeit freie Indigokörnchen, dagegen enthielten sowohl die kleineren Zellen der Pulpa Indigo, als auch die grösseren Pigment oder rothe Blutkörperchen führenden. Der Uebergang des Farbstoffes in die Milzzellen geschieht sehr rasch; schon in einigen Stunden nach der Injection hat man das charakteristische Bild. Dieser schnelle Uebergang erklärt sich aus den anatomischen Verhältnissen.

Birch-Hirschfeld ging von Versuchen mit Farbstoffen zu Experimenten mit Mikroorganismen vor, in der Absicht, sich über die Bedeutung und das Wesen des acuten Milztumors Klarheit zu verschaffen. Seine Versuche (Archiv für Heilk. 1872. Bd. XIII) fallen noch in die Zeit vor der Ausbildung der jetzt üblichen Technik der Bakterienforschung. Darunter leidet der Werth der Versuche. Es kommt ihnen aber doch ohne Zweifel Bedeutung zu; es ergab sich nämlich aus ihnen mit Sicherheit eine feste Beziehung zwischen Bakterieninvasion und acutem Milztumor. Als Material für die Injectionen benützte Birch-Hirschfeld Fäulnissbakterien. Er versetzte Blut mit Wasser und liess die Mischung leicht bedeckt fünf Tage lang bei 12—20° R. stehen. Die inzwischen sehr trüb und übelriechend gewordene Flüssigkeit wurde filtrirt. »Das Filtrat enthielt zahlreiche, sich lebhaft bewegende punktförmige Körperchen, theils isolirt, theils in kleinen Häufchen vereinigt, (die gröberen Zooglöamassen waren auf dem Filter zurückgeblieben), nicht selten bildeten sie kleine Ketten von 2—6 punktförmigen Gliedern (Mikrococcen). Seltener enthielt das Filtrat stäbchenförmige Körper.« Von dieser Flüssigkeit

wurden 2—10 g Kaninchen direct ins Blut eingespritzt, meistens in die Vena jugularis, selten in die Carotis. Bei allen Thieren (Birch-Hirschfeld experimentirte an Kaninchen), die den Eingriff mehrere Tage überlebten, fand sich zweierlei: Einmal hält die Milz in ihren Pulpazellen einen Theil der Mikrococcen zurück, sodann tritt bei reichlicher Menge der Mikrococcen eine deutliche Schwellung des Organs ein. Die unmittelbar nach dem Tode des Thieres herausgenommene Milz ist deutlich geschwollen, auf dem Durchschnitte durch zahlreiche punktförmige Hämorrhagien auf blasserem Grunde fleckig, die Malpighi'schen Körperchen verwaschen. Bei der mikroskopischen Untersuchung erscheinen die Pulpazellen gequollen. In ihnen sieht man Mikrococcen. Untersucht man Milzgewebe der inficirten Thiere in der feuchten Kammer, so sieht man oft noch nach Tagen Bewegungen der Coccen.

Von Interesse sind für die Beurtheilung der Milz als eines Filters für Bakterien in der Blutbahn auch die Untersuchungen von Posner und A. Lewin (Berl. klin. Wochenschr. 1895) über Selbstinfection vom Darm aus. Posner und Lewin stellten bei Kaninchen durch Abschliessung des Anus eine vollkommene Darmocclusion her, entweder durch Abklemmen des leicht prolabirten Darmendes oder durch Naht, oder durch Anlegung eines erstarrenden Verbandes. Frühestens 18 bis 24 Stunden nach dem Eingriffe war an den Versuchsthieren eine Ueberschwemmung des gesammten Körpers mit Bacterium coli nachweisbar. Die Bakterien fanden sich in der Blase, im Herzblut, in der Leber, der Milz und in der Niere. Zur Befestigung ihres Ergebnisses experimentirten Posner und Lewin noch mit Prodigiosusculturen. Diese wurden Kaninchen in den Darm eingebracht, worauf der Darmverschluss herbeigeführt wurde. 18—24 Stunden nach der Infection konnte man den Bacillus prodigiosus aus allen Organen des Versuchsthieres, auch aus der Milz, züchten.

Diese experimentell-pathologischen Ergebnisse werden durch den pathologisch-anatomischen Befund in bacteriologischer Hinsicht gestützt. Vor Allem ist hier der Befund beim Typhus abdominalis zu vermerken. Man findet in der Typhusmilz den Eberth-Koch'schen Bacillus in verschiedener, oft sehr grosser Menge vor.

Offen ist noch die Frage, inwieweit neben den Bacillen, die rein mechanisch auf das Milzgewebe wirken, die Stoffwechselproducte dieser, die Toxine, auf das Milzgewebe eine Reaction ausüben. Man muss daran denken, dass beide Ursachen zusammen dahin wirken, dass die Milz anschwillt. Wie oben ausgeführt wurde, nahm Friedreich an, dass die Vermehrung der pulpösen Elemente in der bei Infectionskrankheiten stärker intumescirten Milz die Folge eines Reizes sei, den ein im Blute kreisender »infectiöser Stoff« auf die Pulpaelemente ausübe. Versuche bei

solchen übertragbaren Krankheiten, in denen die Reindarstellung der Toxine gelungen ist, wären geeignet, hier Klarheit zu schaffen.

Nach Allem hätte man die Milz als ein Filter aufzufassen, welches die in die Blutbahn eingeführten und daselbst circulirenden Schizomyceten zurückhält. Wie wir gesehen haben, werden feine Farbstoffpartikel, welche Thieren in die Blutbahn eingeführt worden sind, speciell in die Milz abgelagert und hier von den Zellen der Milz aufgenommen. Die Natur der Zellen und die verlangsamte Blutströmung in der Milz sind diesem Vorgang besonders günstig. Da man als Träger der Infection Mikroparasiten anzunehmen berechtigt ist, so erscheint es verständlich, dass dieselben gerade in der Milz eine sehr bequeme Stätte zur Aufspeicherung finden. Dafür sprechen die Befunde beim Ileotyphus, Milzbrand und der Recurrens. Die Milzzellen reagiren aber gerade auf den durch die Spaltpilze gesetzten Reiz leicht, wie wir aus der constanten Schwellung des Organs bei Infectionskrankheiten sehen.

Von allen ansteckenden acuten Krankheiten ist es der Abdominaltyphus, bei dem am häufigsten ein erheblicher Milztumor klinisch nachweisbar ist. Das Fehlen eines deutlichen Milztumors gehört zu den Ausnahmen. Zumal in der Zeit vor Beginn der bacteriologisch-klinischen Diagnostik hatte das Vorhandensein des Milztumors für die Typhusdiagnose entscheidenden Werth. Wesentlich war dabei die Wahrnehmung, dass der Milztumor auch bei den leichten Typhusfällen (Jürgensen, Volkmann's Sammlung. 1873, Nr. 61), bei dem Typhus levissimus und ambulatorius sich stets feststellen lässt. Von nicht geringerem Werthe ist eine zweite Besonderheit der intumescirten Typhusmilz. Die Milz beginnt kurze Zeit nach stattgehabter Infection zu schwellen. Der Milztumor gehört zu den ersten Symptomen des Ileotyphus. Friedreich (Der acute Milztumor, S. 4) beobachtete in einem Falle mit Sicherheit Schwellung der Milz schon im Incubationsstadium. Einer seiner Assistenten theilte ihm mit, dass er unerwartet bei sich einen Milztumor festgestellt habe. Friedreich überzeugte sich von der Richtigkeit der Angabe; er constatirte einen Tumor von solcher Grösse, dass derselbe bereits unter dem Rippenbogen hervorragend gefühlt werden konnte. Der Untersuchte war noch bei bestem Wohlbefinden. Erst die nächsten Tage brachten die Aufklärung. Es trat Fieber ein und es entwickelte sich ein schwerer Typhus, der mehrere Wochen dauerte. — Die Grösse des Milztumors beim Typhus geht durchaus nicht parallel der Intensität der Allgemeinerkrankung. Man findet grosse Tumoren bei leichteren Fällen und umgekehrt bei sehr schweren Erkrankungen kleine Tumoren. Vielleicht ebenso wichtig und so constant, wie die Anschwellung der Milz im Incubationsstadium des Abdominaltyphus, ist der Milztumor in der Incubation der Syphilis. Natürlich wird man sehr selten nur Gelegenheit

haben, derartige Untersuchungen vor dem Auftreten des primären Geschwürs anzustellen. Jedoch kommen solche Fälle vor, in denen die Inficirten sich schon vor dem Auftreten der eigentlichen sichtbaren Krankheit abgeschlagen, elend und marode fühlen und dabei namentlich über Gliederschmerzen klagen. In solchen Fällen hat man einen Milztumor nachweisen können, während erst einige Zeit später das Geschwür auftrat. Sicher und constanter ist der Milztumor nachgewiesen worden, nachdem das Ulcus in die Erscheinung getreten war, aber — und dies ist das Wichtigste — erhebliche Zeit vor der Entwicklung secundärer Symptome, namentlich von Exanthemen. Ich verweise in dieser Beziehung auf den Abschnitt »Syphilis der Milz«.

In Hinsicht auf die Constanz des Milztumors kommt von den Infectionskrankheiten, deren Erreger jetzt bekannt ist, dem Typhus das Rückfallfieber sehr nahe. Litten fand in der Breslauer Epidemie von 1872/73 in 96% der Fälle palpablen Milztumor. Aehnlich liegen die Dinge bei der Malaria. Fehlen des Milztumors ist auch hier überaus selten. (Vgl. unten die Mittheilungen über die Malariamilz.)

Anders steht es mit der relativen Häufigkeit des Milztumors bei anderen Infectionskrankheiten mit Bakterienätiologie. Zunächst was die Diphtherie angeht, so wird in den Protokollen über die Sectionen von Diphtheriefällen ein Milztumor nur selten vermerkt. Dies kann seinen Grund darin haben, dass der Diphtherietumor stets nur verhältnissmässig klein ist und post mortem noch etwas collabirt, so dass er bei der Section ganz übersehen werden kann. Intra vitam aber findet man bei Diphtheritis sehr oft durch Percussion nachweisbare Milztumoren, bisweilen auch solche, die unter dem Rippenbogen hervorragen. Die Intumescenz ist manchmal schon in der Zeit, während die örtliche Affection noch in der Entwicklung begriffen ist, erweislich (Friedreich). Nachdem man weiss, dass die Diphtheritis auch unter dem Bilde der Angina pharyngea oder tonsillaris auftreten kann, erklärt es sich leicht, dass man auch bei einem Theile der Anginen auf Milztumoren trifft. Die Milzschwellung bei der Diphtheritis unterscheidet sich von derjenigen beim Typhus dadurch, dass die mit dem Aufhören des Fiebers schnell zurückgeht: der Milztumor beim Typhus hingegen persistirt noch während der Reconvalescenz und darüber hinaus.

In den schnellen Rückgang der Milzschwellung theilt sich mit der Diphtherie das Erysipel. Auch bei diesem werden Milztumoren beobachtet, bisweilen solche von der Grösse, dass die Milz unter dem Rippenbogen hervorragt. In manchen dieser Fälle kommt zugleich mit der Milzschwellung Albuminurie vor.

Auf die Constanz der Milzschwellung bei einem Theile der Pneumonien, den sog. wandernden Pneumonien, hat Friedreich zuerst auf-

merksam gemacht. Er fand bei diesen »ganz erhebliche, schon in den ersten Tagen constatirbare Milzanschwellungen, die sich manchmal schon nach wenigen Tagen zu solcher Grösse heranbildeten, dass sie um die Breite von 3—4 Querfingern unter dem Rippenrande hervorragten und der Palpation hier in der deutlichsten Weise sich offenbarten. Bezüglich der Grösse erinnern diese Tumoren zunächst an die Typhusmilzen, während sie sich andererseits von diesen dadurch unterscheiden, dass sie sich mit dem Nachlasse des Fiebers rasch zur Norm zurückbilden.« Diese Milztumoren, durch hyperplastische Schwellung des Parenchyms bedingt, finden sich schon zu einer Zeit, wo die Hepatisation in der Lunge noch keine grosse Ausdehnung gewonnen hat. Friedreich hat ferner darauf hingewiesen, dass gewisse Krankheitsformen, welche man früher als rein örtliche Processe zu betrachten gewohnt war, wegen der bei ihnen nachweisbaren Schwellung der Milz, die schon vor der Localaffection auftritt, den acuten Infectionskrankheiten zuzurechnen sind. Hieher gehören gewisse mit Fieber verbundene und nicht selten gehäuft auftretende Formen von Coryza.

Ausser bei den genannten Krankheiten finden wir den acuten Milztumor beim Typhus exanthematicus, der Cholera, dem gelben Fieber, der Pest, der Dysenterie, bei allen infectiösen Magen- und Darmkatarrhen, bei den Darmmykosen, der Endocarditis ulcerosa, der Pyämie, Septikämie, dem acuten Gelenkrheumatismus, der Pneumonie, bei acuter Miliartuberculose, Meningitis cerebrospinalis, Coryza, Variola, Scarlatina, Morbilli, beim Erysipel, Scorbut, Rotz, Milzbrand, Puerperalfieber und der frischen Syphilis. Auch soll gelegentlich ein Milztumor bei Neugeborenen gefunden werden, wenn die Mutter während der Gravidität an Intermittens oder Syphilis litt. — Die Möglichkeit einer selbstständigen Anschwellung der Milz ist zwar nicht zu leugnen, aber durch die Erfahrung nicht erwiesen.

Das anatomische Verhalten des acuten Milztumors in den einzelnen Fällen schwankt innerhalb weiter Grenzen; schon der Grad der Intumescenz zeigt nicht nur bei den verschiedenen Infectionskrankheiten, sondern auch bei den verschiedenen Individuen, welche von derselben Krankheit befallen sind, erhebliche Schwankungen, die von individuellen Ursachen herrühren. Beobachtet ist, dass bei verschiedenen Epidemien derselben Infectionskrankheit durchwegs eine geringere oder stärkere Ausbildung des Milztumors hervorgetreten ist. Namentlich ist nach dieser Hinsicht besonders der Abdominaltyphus hervorzuheben. Da die Anschwellungen der Milz im Verlauf infectiöser Processe zunächst auf Hyperämie beruhen, zu welcher sich bei längerem Bestehen eine Hyperplasie, bestehend in einer Vermehrung der normalen Elemente und in einer Vergrösserung der körnig entarteten Pulpazellen, sowie in der Einlagerung reichlicher blutkörperchenhältiger und pigmenthältiger Milzpulpa-

zellen hinzugesellt, so werden wir je nach dem Bestehen des einen oder anderen pathologischen Processes sehr acut ablaufende Milztumoren oder solche von grösserer Stabilität antreffen. Diese anatomischen Verhältnisse lassen sich auch klinisch genau verfolgen und controlliren, insofern als man zuerst ganz weiche, kaum der Palpation sicher zugängliche Tumoren findet, die allmälig bei längerem Bestehen nicht nur grösser, sondern auch deutlich härter werden. Auch lassen sich die Milztumoren bei verschiedenen Epidemien leicht von einander abgrenzen; so sind z. B. die frischen Milztumoren beim Ileotyphus ungleich weicher, als die gleichalterigen Recurrens- oder Intermittensmilzen.

Der frische acute Milztumor zeigt als hervorstechendstes pathologisch-anatomisches Zeichen die Hyperämie. Das Organ ist vergrössert, seine Kapsel ist gespannt. Die Capillaren und Venen zeigen eine viel grössere Lichtung als normal; auch das Pulpagewebe hat mehr Elemente aufgenommen. Die Pulpa ist intensiv roth gefärbt, dabei weich. Man kann von der Schnittfläche ziemlich leicht Pulpagewebe abstreichen. Die Malpighi'schen Körperchen sind bald deutlich als weisse Knötchen zu sehen, bald schwer oder auch gar nicht zu erkennen. Dauert die Hyperämie längere Zeit an, so wird die zuerst dunkelrothe Pulpa mehr grauroth oder blass grauröthlich und zugleich immer weicher in dem Maasse, dass das Gewebe fast zerfliesst. Hand in Hand damit geht eine stete Vermehrung des Volumens. In Folge davon sieht man bisweilen Berstung der Kapsel und Gewebszerreissung. Mikroskopisch lässt sich erweisen, dass die Gefässe und die Pulpastränge eine abnorm grosse Menge farbloser Zellen enthalten. Bei längerem Bestehen der Schwellung kommt es zur Hyperplasie der Pulpa, der Trabekel, der Gefässwände und der Kapsel. An der Kapsel bilden sich diffuse oder umschriebene Verdickungen, letztere in Form von Knötchen oder grösseren Plaques. In Folge dieser Perisplenitis kann es zur Verwachsung der Milzkapsel mit der Umgebung kommen. Je nach dem Gehalte des Pulpagewebes an Pigment erscheint die Milz auf dem Durchschnitte hellroth, braun bis schwarzbraun oder schieferig. Das Gewebe ist fest, so dass von der Schnittfläche nur wenig Pulpabestandtheile abgeschabt werden können.

Bei pigmentirten Milzen enthalten die farblosen Elemente der Pulpa grossentheils Pigment in Form von gelben, röthlichen oder braunrothen Körnern, daneben findet sich auch freies Pigment. Das Vorkommen von schwarzem Pigment in der Milz erlaubt mit ziemlicher Sicherheit einen Rückschluss auf frühere Intermittens. Auch die Endothelzellen der Venen enthalten feine Pigmentkörner, ebenso einzelne Zellen der Malpighi'schen Körperchen. Das Trabekelsystem ist in verschiedenem Grade verdickt, bisweilen so, dass die Veränderungen makroskopisch sichtbar sind. Das Reticulum der Milzpulpa ist nur bei sehr festen und harten

Milzen nachweisbar verdickt, kann indessen in streifiges Bindegewebe mit mehr oder weniger Zellen umgewandelt werden. Die Wände der Arterien und Venen erscheinen ebenfalls verdickt und mit Pigment infiltrirt, das entweder frei im Gewebe liegt oder in Zellen eingeschlossen ist.

Constant findet man bei einigermassen länger bestehenden acuten Milztumoren: Vergrösserung der körnig degenerirten Pulpazellen, ferner das Vorkommen reichlicher blutkörperhältiger und pigmenthaltiger Pulpazellen neben solchen von ungewöhnlicher Grösse, welche dicht mit Fettkörnchen erfüllt sind. — Von circumscripten, sogenannten Herderkrankungen des Milzgewebes in Verlauf acuter infectiöser Milzerkrankungen habe ich umschriebene, gelbe, in der Peripherie häufig roth gefärbte Herde im Parenchym des Organs angetroffen, welche meistentheils derb und trocken waren, zum Theil jedoch sich schon im Stadium der puriformen Erweichung befanden. Diese Herde kommen sowohl vereinzelt, als in grosser Menge vor und wechseln in der Grösse von der einer Erbse bis zu der einer Wallnuss. Gewöhnlich reichen sie bis an die Kapsel heran, unter die sie mitunter lang hingehende Fortsätze ausschicken, die auf der Schnittfläche wie schmale, gelbe, nach innen wellig begrenzte Streifen erscheinen. In den Fällen, in denen diese Herde eine ansehnliche Grösse erreichen, zeigen sie die charakteristische Keilform der hämorrhagischen Infarcte mit dem Hilus zugekehrter Spitze. Die Basis dieser Keile erreicht jedoch nicht in allen Fällen die Peripherie der Milz. Einigemale fand ich den puriformen Zerfall dieser Herde so weit vorgeschritten, dass sich vollständige Höhlen von mindestens Haselnussgrösse vorfanden, in denen entweder ein dissecirter Milzsequester frei lag, oder welche mit eiterähnlichem Detritus gefüllt waren.

Ausser dieser Nekrose circumscripter Partien des Milzgewebes, können Abscesse und Vereiterungen des ganzen Organs vorkommen.

Die beschriebenen weissen Keile findet man am häufigsten bei der Recurrens, dann beim Ileotyphus, weiter bei der Intermittensmilz und der Cholera, gelegentlich auch bei andern infectiösen Milztumoren.

Die Diagnose des acuten Milztumors wird nach den althergebrachten Methoden der Percussion und Palpation gestellt und macht keine wesentlichen Schwierigkeiten. Oft weist schon bei der Inspection eine starke Auftreibung in der Milzgegend auf das Bestehen eines Tumors hin. Es ist darauf zu achten, dass der acute Milztumor sich wesentlich weicher anfühlt, als die sogenannte Stauungsmilz oder gar die Amyloïdmilz. Kein geübter Untersucher wird auch nur einen Augenblick darüber im Zweifel sein, ob er den einen oder den andern pathologischen Zustand vor sich hat. Indess — abgesehen von individuellen Schwankungen und Verschiedenheiten der einzelnen Epidemien — nimmt auch der ursprünglich ganz weiche, auf Hyperämie beruhende Tumor im Verlauf und bei längerer

Dauer der Erkrankung eine wesentliche Consistenszunahme an, so dass man namentlich bei Typhusrecidiven, bei Rückfallfiebern mit vielen Relapsen und namentlich bei langdauernder Intermittens sehr harte Tumoren antreffen kann. Je härter der Tumor ist, um so leichter ist er selbstverständlich der Palpation zugänglich, namentlich, da er auch dementsprechend an Volumen zunimmt, und die normalen Einkerbungen sich viel deutlicher markiren. Recht schwierig kann es gelegentlich sein, die ganz weiche, gerade bis an den Rippenbogen reichende und eben noch bei tiefen Inspirationen unter demselben hervorkommende Milz im Initialstadium des Typhus zu erkennen: es wird dies leicht verständlich, wenn man auf dem Leichentisch derartige Milzen mit vollständig breiartig zerfliessender Pulpa, sogenannte Milzkuchen sieht, und man wird kaum verstehen, wie es überhaupt möglich ist, derartige breiige Organe intra vitam mit Sicherheit zu fühlen. Indess ist die Milzpulpa in Wirklichkeit während des Lebens nicht so weich, als sie auf dem Leichentisch erscheint; vielmehr handelt es sich hiebei vielfach um Leichenerscheinungen, die man auch dann findet, wenn der Milztumor während des Lebens einen ziemlich derben Eindruck hinterliess.

Die sichere Untersuchung der Milz ist für diagnostische und differentielldiagnostische Zwecke von einer so ungeheuer wichtigen Bedeutung, dass darauf nicht eindringlich genug hingewiesen werden kann, — und vor Allem die sichere Palpation des Organs. Nirgends bei der Untersuchung offenbart sich die Sicherheit und das Können des Arztes so überzeugend, wie bei dieser Gelegenheit. Dazu kommt die Häufigkeit der Fälle, in denen man durch den sicheren Nachweis des Fehlens jeder Milzanschwellung ernstere Krankheiten, wie namentlich beginnende Typhen, ausschliessen und dadurch die angsterfüllten Angehörigen beruhigen kann. Jeder Arzt, der in solchen fraglichen Fällen, wo es sich, wie so häufig, um schnell vorübergehende, aber mit heftigen Erscheinungen einsetzende Gastricismen, namentlich bei Kindern, handelt, seiner Untersuchung nicht vertraut und eine zweifelhafte Prognose stellt, wird wenig in der Achtung der Angehörigen steigen, wenn ihm am nächsten Tage das inzwischen gesund gewordene Kind entgegenläuft.

Die subjectiven Zeichen, die der acute Milztumor hervorruft, sind in den einzelnen Fällen sehr verschieden. Sehr viele Kranke haben keinerlei Sensation, die sie auf eine Erkrankung der Milz hinleitet. Andere wiederum klagen über Schmerzen in der Milzgegend, häufig über solche, die bei der Inspiration stärker werden. Handelt es sich um acute Milztumoren von beträchtlicher Grösse, so entstehen durch das Gewicht und das Volumen des Tumors Beschwerden. Die Kranken klagen über Schwere im Abdomen. Oft wird die linke Zwerchfellhälfte aufwärts gedrängt, was zu Beschwerden bei der Athmung Anlass gibt. Geklagt

wird manchmal auch von Kranken mit grösseren acuten Milztumoren über ausstrahlende Schmerzen. Bei der Beurtheilung der subjectiven Klagen beim acuten Milztumor muss man sich aber vergegenwärtigen. dass das Grundleiden (Typhus, Malaria, Recurrens) und das zumeist damit verbundene Fieber das Sensorium beeinflussen kann, so dass die subjectiven Beschwerden dem Patienten nicht ganz zur Perception kommen und von ihm nicht ihrer Intensität entsprechend geäussert werden.

Die Behandlung des acuten Milztumors fällt fast immer mit der Therapie der Grundkrankheit zusammen. Zumeist ist der Milztumor nur der Ausdruck und die Theilerscheinung einer Allgemeinerkrankung des Organismus. Die Heilung des Milztumors wird darum immer auf dem Wege angestrebt werden, dass eine Hebung des Allgemeinleidens versucht wird. Danach gestaltet sich die Behandlung des Milztumors je nach der Grundaffection verschieden. Zunächst kommt für die Malariamilzen das Chinin als Specificum in Frage. Viel angewendet wird nächstdem das Arsen. Eine hervorragende Stelle nehmen in der Therapie der Milztumoren die neueren Antipyretica, wie Antipyrin, Antifebrin ein. Auch die Behandlung der Typhuskranken mit kalten Bädern ist hieher zu rechnen. Jedoch ist auch eine unmittelbare Behandlung des acuten Milztumors versucht worden, und zwar mit dem elektrischen Strome. Chwostek (Wiener medicinische Presse, 1870) und Mader (Wiener medicinische Presse, 1880) haben bei Intermittensmilz auf die Milzgegend den faradischen Pinsel aufgesetzt und denselben längere Zeit hindurch einwirken lassen. Botkin (Faradisation der Milz, 1874) u. A., wie Skorzewski, Tschulowski, Popow, Schroeder, haben die Milzgegend mit feuchten Elektroden faradisirt. Als regelmässigen Effect verzeichnen sie eine nachweisbare Verkleinerung des Milztumors. Schroeder und Andere haben zugleich noch in einzelnen Fällen angeblich auch eine Beendigung des Fieberanfalles erzielen können.

Ich selbst habe von der Faradisation der Milz, wenn überhaupt jemals, nur ganz vorübergehende Erfolge gesehen.

Eine complicirende Perisplenitis, die sehr heftige Schmerzen bedingt und unter Umständen den Schlaf rauben kann, versuche man mit Kataplasmen, Schröpfköpfen oder Sinapismen zu behandeln; erzielt man damit, namentlich mit warmen Umschlägen, keine Erfolge, so wende man subcutane Injectionen von Morphium an, sofern dieselben nicht durch die bestehende Grundkrankheit und die Höhe des Fiebers contraindicirt sind.

Heftige Schmerzen in der Milzgegend können auch die Application von Eisbeuteln in die Milzgegend erforderlich machen, wodurch gleichzeitig der Milztumor verkleinert werden kann.

Geht, wenn die primäre Krankheit in Heilung endet, der acute Milztumor nicht zu seinen gewöhnlichen Grössen- und Consistenzverhält-

nissen zurück, und wird vielmehr die Anschwellung chronisch, was namentlich bei Intermittens häufiger vorkommt, so muss die Behandlung mit Chinin eingeleitet werden, die auch fast stets zum Ziele führt. Zweckmässig kann damit Arsen verbunden werden. Sind gleichzeitig bedeutende Grade von Anämie vorhanden, so verbindet man mit Vortheil Eisenpräparate, eisenhältige Mineralwässer (Levico, Roncegno, Guber-Quelle) mit nährender Diät. Sehr zweckmässig sind auch die Jodeisenpräparate, namentlich in Form des Syrupus ferri jodati.

Der pulsirende Milztumor.

Auf den pulsirenden Milztumor machte C. Gerhardt 1882 aufmerksam. Später mittelte Prior aus, dass schon Nicolaus Tulpius in seinen »Observationes medicae« vom Jahre 1652 einen Fall von pulsirendem Milztumor unter der Bezeichnung »Lien verberans« beschrieben hatte. Er fand sie bei einem von »Atra bilis« befallenen Manne und beschreibt seine Beobachtung folgendermaassen: Viro ab atra bile frequentius afflicto fecit nonnunquam lien tam vehementem impetum in costas circumpositas, ut . . . etiam longissime ab ipsa remoti . . . numeraverint non semel singula verbera, et admota manu etiam coram tetigerint quoscunque ferientes lienis ictus . . . Sed prout vel uberius vel parcius redundaret bilis atra, pro eo etiam, vel intendebatur, vel remittebat horum ictuum vehementia. Gerhardt beobachtete den pulsirenden Milztumor zuerst an einem 27jährigen Schmied, der gleichzeitig an Insufficienz der Aortenklappen und Intermittens litt; die Aorteninsufficienz, welche wahrscheinlich nach Gelenkrheumatismus enstanden war, erschien gut compensirt. Es war unter Anderem der Durosiez'sche Doppelton an der Cruralis zu hören. Auch sah man deutlich an durch Reiben gerötheten Hautstellen den Capillarpuls. Die Intermittens war ein auf der Wanderschaft entstandenes Recidiv von tertianem Typus. Später fand Gerhardt noch in zwei Fällen von Aorteninsufficienz, bei denen während des Hospitalaufenthaltes eine Pericarditis aufgetreten war, den pulsirenden Milztumor, und zwar beidemale während des febrilen Stadiums der Erkrankung. Beidemale war die Milz stärker geschwollen, als sonst unter den gleichen Verhältnissen. Prior ergänzte durch zwei Beobachtungen von pulsirendem Milztumor die hier grundlegenden Gerhardt'schen Angaben. Zunächst fand er einen pulsirenden Milztumor bei einem Typhuskranken mit gut compensirter Aorteninsufficienz. Bedeutsamer aber ist für die Erklärung des Phänomens Prior's zweite Beobachtung. Bei ihr

handelte es sich um eine Hypertrophie des linken Ventrikels in Folge von Ueberanstrengung. Der Patient, ein 37jähriger Arbeiter, zeigte die Erscheinung im Verlaufe einer croupösen Pneumonie. Einen weiteren Fall von pulsirendem Milztumor bei einer 17jährigen Patientin mit Aorteninsufficienz theilt Drasche mit. Das Phänomen trat im fieberhaften Stadium eines mit croupöser Pneumonie vergesellschafteten Gelenkrheumatismus auf.

Der pulsirende Milztumor kann durch Palpation und Inspection festgestellt werden. Bei der Palpation der Milz fühlt man deutliche Pulsationen, der Milztumor schwillt bei jeder Herzsystole, sich allseitig ausdehnend, an und verkleinert sich bei der Diastole wieder. Bisweilen kann man die Spitze der vergrösserten Milz umfassen. Dann fühlt man an dieser ein synchron mit der Herzsystole sich regelmässig wiederholendes leichtes Vorspringen der Milzspitze. Die Diagnose durch Inspection ist nur bei stärkerer Zunahme des Milzvolumens und sehr deutlich ausgesprochener Pulsation möglich.

Die Pulsationen sind in einem und demselben Falle nicht während der ganzen Dauer der Erkrankung gleich stark. Ihre Intensität geht vielmehr beständig der Höhe der Herzkraft parallel. Sinkt diese wie in dem Pneumoniefalle Prior's oder in Folge interner Blutungen in einem anderen Falle desselben Autors, so werden die Milzpulsationen schwächer Sie heben sich aber wieder, wenn die Herzkraft, z. B. im Typhus, durch Roborantien und Bäder vermehrt wird. Fühlbar ist die Milzpulsation immer nur bei stark vergrösserten Milzen. Sobald der Milztumor zurückgegangen ist, hören auch die Pulsationen auf.

Im Ganzen ist der Milztumor eine sehr seltene Erscheinung. Erklärlich wird dies schon durch den Umstand, dass er nur durch die Complication zweier pathologischer Processe, eines chronischen Herzleidens und einer acuten Infectionskrankheit hervorgerufen wird. Das Herzleiden besteht immer in einer Hypertrophie des linken Ventrikels; ganz vereinzelt ist sie idiopathisch, in der Mehrzahl der Fälle hingegen mit Aorteninsufficienz complicirt. Gemeinsam ist allen Fällen, dass das Vitium cordis gut compensirt ist. Diese Beobachtung leitet schon darauf hin, dass erhöhter Druck im Kreislauf die eine der wesentlichen Bedingungen des pulsirenden Milztumors ist. Die andere Bedingung ist der acute Milztumor selbst bei Intermittens, Typhus abdominalis und der croupösen Pneumonie, so weit die bisherigen Beobachtungen reichen. Aber die Erscheinung tritt an dem Milztumor immer nur während der Fieberperiode der betreffenden Krankheit auf. Herzhypertrophie, acute Milzschwellung und Fieber sind die drei pathologischen Hauptbedingungen, auf die sich der pulsirende Tumor, so weit die Beobachtungen reichen, zurückführen lässt. Daraus aber ergibt sich folgende Theorie der Er-

scheinung: Die acut geschwollene Milz ist blutreich, dabei ist das Gewebe des Organs in Folge des Fiebers erschlafft. In den erschlafften Gefässwänden kommt der Puls kräftiger zum Ausdruck und wird auch kräftiger in der Richtung nach der Peripherie fortgepflanzt.

Der Milztumor beim Ileotyphus.

Die Milzschwellung gehört namentlich bei jüngeren Individuen zu den constantesten Erscheinungen des Abdominaltyphus. Sie ist bald gering, bald sehr bedeutend, kann sogar das Sechsfache des normalen Milzvolumens betragen. In ganz seltenen Fällen kann allerdings selbst bei jugendlichen Individuen, die auf der Höhe der Krankheit gestorben sind, der Milztumor vollständig fehlen. Bei älteren Individuen und starker Verdickung der Kapsel oder Schrumpfung des Gewebes kommt das Fehlen des Milztumors häufiger vor. Ausserdem ist der Grad der Schwellung überhaupt sehr von der Eigenthümlichkeit der einzelnen Epidemien abhängig, ganz abgesehen von der individuellen Disposition. Auch beim Typhus ist die Milzschwellung, wie wir dies auch für die übrigen acuten Milztumoren bei Infectionskrankheiten nachgewiesen haben, Anfangs als eine Hyperämie aufzufassen, zu welcher sich sehr bald eine Hyperplasie der vorhandenen Pulpazellen mit Neubildung anderer Zellen hinzugesellt. Blutungen ins Gewebe und unter die Kapsel treten gleichzeitig auf.

Die histologische Untersuchung ergibt im Allgemeinen eine Vermehrung der normaler Weise vorhandenen Elemente, wobei nicht selten eine Vergrösserung der körnig entarteten Pulpazellen gefunden wird; ausserdem ist für gewisse Fälle das Vorkommen reichlicher, blutkörperhaltiger und pigmenthaltiger Milzpulpazellen charakteristisch, neben welchen Zellen von ungewöhnlicher Grösse gefunden werden, welche dicht mit Fettkörnchen erfüllt sind.

Die Milzschwellung tritt sehr frühe, meist bereits im Incubationsstadium auf und ist zu dieser Zeit bereits klinisch deutlich wahrnehmbar. Die grösste Volumszunahme wird im Höhestadium der ersten Periode erreicht. Die Milz erscheint dann bald als braunrother, lockerer, leicht zerdrückbarer Tumor oder als eine mehr violett bis schwarzrothe, breiig zerfliessende Masse ohne deutlich erkennbare Malpighi'sche Körperchen. Die Kapsel ist zart und stark gespannt. In der zweiten Periode, gewöhnlich in der dritten oder vierten Woche, scheint das Organ meistens ziemlich rasch abzuschwellen, ohne aber, dass ein bestimmtes Verhältniss zu den Darmerkrankungen nachweisbar wäre. Erfolgt der Tod später, so

findet man nur noch ausnahmsweise einen starken Tumor, meistens eine nur noch geringe oder gar keine Volumszunahme der Milz mehr vor; die Kapsel ist schlaff und gerunzelt. Die Pulpa pflegt in Folge von Pigmenteinlagerung bräunlich zu sein. Bei recidivirenden Typhusprocessen schwillt die Milz ziemlich constant wieder von neuem an.

Die feineren Veränderungen der Typhusmilz sind besonders von Billroth (Virchow's Archiv, Bd. XXIII) studirt worden. Er fand innerhalb der Venen eine Menge grosser, 2—6kerniger Zellen, ganz ähnlich denen in den typhös erkrankten Lymphdrüsen, und wahrscheinlich zum grössten Theil herstammend vom Epithel der Milzvenen. Die Malpighi'schen Körperchen fand er fast immer zellenarm. Jene grossen Zellen werden ohne Zweifel mit dem Milzvenenblut ausgefüllt und können vielleicht zu capillaren Embolien in der Leber Veranlassung geben.

Ausser der das ganze Organ umfassenden diffusen Hyperplasie habe ich wiederholt circumscripte Erkrankungen des Organs beobachtet. Dieselben bestanden in Infarctbildung und Nekrotisirung. So beobachtete ich:

Das Auftreten ganz frischer, schwarzrother Keile, wie sie bei Erkrankungen des linken Herzens so oft vorkommen, ohne jede Spur einer Herzerkrankung oder eines embolischen Vorganges.

Wiederholt das Auftreten grosser keilförmiger, graugelber Infarcte, die aufs Täuschendste an jene graugelblichen Keile erinnern, welche man so häufig in Milzen und gelegentlich in Nieren bei Recurrens- und Choleraleichen findet, und für welche trotz ihrer Häufigkeit noch keine genügende Erklärung gefunden worden ist. Die zuführenden Arterien fanden wir dabei stets durchgängig, auch in den Venen liessen sich keine Thromben nachweisen. Das Auftreten dieser keilförmigen Herde schwankt bei den einzelnen Epidemien innerhalb weiter Grenzen. In einzelnen hat man ihre Häufigkeit auf 7% berechnet.

Zuweilen das Vorkommen dissecirender Infarcte und Abscesse. Inmitten der stark geschwollenen Milz fanden sich bis walnussgrosse, mit einer sogenannten Pyogenmembran ausgekleidete und mit dünnem, jauchigem Eiter oder Detritus gefüllte Höhlen, in denen losgelöste Sequester steckten, die von Milzsubstanz gebildet waren. Gleichzeitig fanden sich miliare Abscesse in den Nieren und ähnliche dissecirte Infarcte in den Lungen.

In sehr seltenen Fällen trifft man auf eine Milz mit eingerissener Kapsel (vgl. Abschnitt »Milzruptur«) und in Folge davon auch einen Bluterguss in die Bauchhöhle. Diese Rupturen der Milz erfolgen in der Zeit der höchsten Schwellung, namentlich bei sehr rapider Anschwellung des Organs. Ausser beim Typhus begegnen wir Milzrupturen nur noch bei Intermittens und Recurrens. Nur selten kommt es in solchen Fällen

zur Entstehung einer Peritonitis; der Tod erfolgt gewöhnlich rasch unter den Symptomen einer inneren Verblutung, oft mit heftigen Schmerzen; manche Kranke geben das Gefühl an, als ob im Innern etwas geborsten wäre.

Der acute Milztumor beim Ileotyphus endet, wenn nicht die Krankheit zum Tode führt, mit allmäliger Wiederkehr des Organs zu seinen gewöhnlichen Grössen- und Consistenzverhältnissen. In manchen Fällen hingegen wird die Anschwellung chronisch, allerdings selten beim Typhus, und besteht als solche jahrelang, zuweilen durch das ganze Leben fort.

Ich habe mich bemüht, zu eruiren, ob die Volumszunahme der Milz beim Abdominaltyphus in typischer Weise vor sich geht, oder mit anderen Worten, ob sie in directer Beziehung zu dem Fieberverlauf oder den Veränderungen der Peyer'schen Plaques steht. Man hat nach dieser Richtung hin die Behauptung aufgestellt, dass die Milzanschwellung so lange fortschreite, als die Infiltration in die Darmdrüsen fortdauere. Meine zahlreichen, auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen (cfr. Charité-Annalen VI. Jahrgang) haben einen derartigen directen Zusammenhang nicht erkennen lassen. Indess sind die Schwierigkeiten sehr grosse, da die Erkennung des Milztumors oft besonders erschwert ist, und ferner, weil man erst bei der Autopsie erkennen kann, in welchem Stadium des krankhaften Processes sich die Darmdrüsen befinden. Somit kann man zur Entscheidung dieser Frage überhaupt nur die letal verlaufenden Fälle benützen, denn ein solcher Parallelismus zwischen Fieberverlauf und Darmveränderungen, wie man ihn bisher allgemein angenommen, existirt, wie ich nachgewiesen habe, in Wirklichkeit nicht. Aus einer grossen Anzahl von frühzeitig letal geendeten Fällen habe ich die Ueberzeugung gewonnen, dass die Milzschwellung von der Darmveränderung unabhängig verläuft und schon zu einer Zeit beginnt, wo im Darm noch keine Schwellung der Drüsen wahrnehmbar ist, andererseits aber bereits ihr Höhestadium erreicht, während die Zellinfiltration in den Peyer-schen Plaques noch fortschreitet. Am Ende der ersten Woche pflegt die Volumszunahme der Milz ihr Höhestadium erreicht zu haben, während die markige Schwellung der Darmdrüsen bekanntlich in die zweite Woche hineinreicht und zuweilen viel längere Zeit andauert. Auch bei Recidiven pflegt die neue Milzschwellung sehr frühzeitig ihr Maximum erreicht zu haben, während im Darm noch längere Zeit hindurch Nachschübe stattfinden. Man sieht gelegentlich sehr grosse Milztumoren bei vollkommen fehlender oder sehr geringer Localisation des Typhusprocesses auf der Darmschleimhaut.

Dass in der Typhusmilz sich die specifischen Eberth-Koch'schen Bacillen finden, zeigte Eberth 1880. Er fand sie aber nur in einem Theil der von ihm untersuchten Typhusmilzen. Dass diese Bacillen einen,

man kann sagen constanten, Befund bei der Untersuchung der Typhusmilz bilden, erwies mit Hilfe der Cultur auf festen Nährböden 1881 Gaffky (Mittheilungen aus dem kaiserlichen Gesundheitsamt, Bd. II). Er ging dabei so vor:

Nachdem die ganze, noch keine Spur von Fäulniss zeigende Milz einer Typhusleiche zunächst mit einer 1⁰/₀igen Sublimatlösung sorgfältig abgewaschen war, wurde vermittelst eines vorher durch Ausglühen sterilisirten Messers ein ausgiebiger, fast das ganze Organ in der Längsrichtung durchtrennender Schnitt gemacht. Hierauf wurde mit einem zweiten sterilisirten Messer auf die gewonnene reine Schnittfläche wiederum ein tiefer, nirgends indess bis nahe an die Kapsel reichender Einschnitt ausgeführt und dasselbe Verfahren mit einem dritten Messer einer neuen Schnittfläche gegenüber wiederholt. Aus der Tiefe des letzten Schnittes wurden darauf mit Hilfe von Platinnadeln, welche vor jeder Berührung mit dem Organ wieder ausgeglüht wurden, kleine Mengen von Blut, beziehungsweise kleine Stückchen Milzsubstanz entnommen und in erstarrte, auf sterilisirten Objectträgern ausgebreitete Fleischwasserpeptongelatine in Form von Impfstrichen übertragen. Nach der Aussaat wurden die Objectträger in feucht gehaltenen Glasglocken bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Dieselben inneren Partien, von welchen das Material zu den Culturen entnommen worden war, wurden danach mit Hilfe von gefärbten Deckglastrockenpräparaten mikroskopisch untersucht. In jedem Präparat liessen sich einige durchaus den Eberth-Koch'schen entsprechende Bacillen nachweisen; andere Organismen dagegen fanden sich in den Präparaten nicht. In den in Alkohol eingelegten Schnitten von Milzstückchen fanden sich die Bacillen in Form charakteristischer Herde. Positiv fiel durchwegs die Prüfung von Blut und Substanz von Typhusmilz durch die Cultur aus.

Von Interesse ist eine Beobachtung W. Kruse's über die Bedeutung der Typhusbacillen für die Entstehung von Milzabscessen. Kruse (Flügge, Mikroorganismen, Bd. II, S. 391) fand einen Milzabscess, der nur Typhusbacillen enthielt.

Ebenso wie in der Milz von Typhusleichen ist auch in der Milz des lebenden Typhuskranken der Eberth-Koch'sche Bacillus gefunden worden. Philipowicz (Wiener med. Blätter 1886), Vidal und Chantemesse, (Archiv de Physiologie norm. et. pathol. 1887), Redtenbacher (Zeitschrift für klin. Med. 1891) punktirten mit der Pravaz-Spritze die Milz von Typhuskranken. Redtenbacher wies bei 10 unter den 14 von ihm untersuchten Fällen durch die Cultur Typhusbacillen nach.

Klinische Erscheinungen. Die Milzschwellung tritt schon frühe in der ersten Woche ein, ist in der Regel am vierten bis fünften Tage der Krankheit deutlich erkennbar; die grösste Volumszunahme wird im

Höhestadium der ersten Periode erreicht. Es ist allseitig zugestanden, dass der Milztumor sehr frühzeitig im Beginn des Abdominaltyphus auftritt und zu den ersten Symptomen der Krankheit gehört. Am zweiten oder dritten Tage findet man bereits die Milz in einem solchen Grade vergrössert, dass sie in deutlichster Weise unter dem Rippenbogen hervorragt. Durch einen Zufall fand Friedreich bei einem seiner Assistenten einen grossen Milztumor zu einer Zeit, in welcher sich derselbe noch bei vollem Wohlbefinden befand; weder Intermittens, noch eine andere Krankheit, welche einen Milztumor hätte zurücklassen können, war vorausgegangen. Erst die nächsten Tage brachten die ersten Fiebererscheinungen, und es entwickelte sich ein äusserst schwerer, mehrwöchentlicher Typhus, nach dessen Ablauf die Milz wieder zur normalen Grösse zurückkehrte. Hier war es zweifellos, dass die Milz schon innerhalb des Incubationsstadiums zu einem erheblichen Tumor herangewachsen war. Friedreich zieht aus dieser Beobachtung und der Thatsache, dass sehr häufig schon in den ersten Tagen der typhösen Erkrankung beträchtliche Milztumoren nachweisbar sind, den Schluss, dass der Anfang der typhösen Milzschwellung als die erste und noch einzige Wirkung des im Blute vorhandenen Infectionsstoffes schon in das Stadium der Incubation hinaufzureiche, und dass schon während desselben der Tumor einen erheblichen Umfang zu erreichen vermöge. Jedenfalls verdient diese Thatsache von dem Vorkommen nachweisbarer Milztumoren schon im Incubationsstadium des Ileotyphus alle Beachtung, da hier ein Mittel gegeben ist, um in manchen Fällen die stattgefundene Infection schon vor dem Auftreten des Fiebers und der übrigen Krankheitserscheinungen zu erkennen. Friedreich verwerthet seine Beobachtung noch nach der Richtung hin, dass es wohl gelingen könnte, bei den Bewohnern eines von epidemischem Typhus heimgesuchten Hauses oder Stadttheils für den Einzelnen die bevorstehende Erkrankung aus der Milzuntersuchung vorherzusagen, woraus sich unmittelbar praktische und therapeutische Consequenzen ergeben könnten. Um so wichtiger erscheinen die Mittheilungen Friedreich's, seitdem wir wissen, dass für die Syphilis ähnliche Verhältnisse bestehen. Jedenfalls verdient diese Frage, ob eine stattgefundene Infection, namentlich beim Herrschen von Epidemien, schon vor dem Ausbruch der eigentlichen Krankheit an einer eventuellen Schwellung der Milz erkannt werden könne, alle Beachtung.

Sehr wichtig ist die Beobachtung, dass man aus der Grösse des Milztumors keinen Rückschluss machen dürfe auf die Intensität der Krankheit. Ich habe schon vorher erwähnt, dass man selbst bei jugendlichen Individuen, die auf der Höhe der Krankheit gestorben sind, jeden Milztumor vermissen könne, und andererseits findet man zuweilen bei ganz leicht verlaufenden Fällen sehr grosse Tumoren. Jürgensen hebt

gerade das Vorhandensein sehr beträchtlicher Milzschwellungen für den Typhus levissimus und ambulatorius hervor, dessen entscheidendes Merkmal die kurze Dauer der Erkrankung sei. Aber die Milzschwellung kommt stets vor und bildet ein constantes Symptom selbst des leichtesten Typhus. Angesichts dieser Thatsachen, welche ich durch zahlreiche Fälle meiner eigenen Beobachtung noch erhärten könnte, wird man die Grösse des Milztumors nicht als Massstab für die Intensität der Erkrankung betrachten können, vielmehr individuelle Unterschiede in der Widerstandsfähigkeit der Milzelemente gegen die Wirkung des Infectionsstoffes annehmen müssen.

Wie nun aber beim Ileotyphus die Milz jedenfalls zu den zuerst sich verändernden Organen gehört, so ist sie es auch, welche sich zuletzt zurückbildet, in der Regel die übrigen Krankheitserscheinungen mehr oder weniger lange überdauert und noch lange in die Zeit der Reconvalescenz hinein fortbesteht. Die klinische Erfahrung hat schon längst gezeigt, dass Typhusrecidive nur innerhalb der Zeit der noch fortdauernden Milzanschwellung zur Entwicklung gelangen, und dass der Typhusreconvalescent erst dann vor einer neuen Erkrankung gesichert ist, wenn die Milz wieder ihre normale Grösse erreicht hat. Wie weit die Thatsache, dass die Typhusbacillen noch viele Monate nach Ablauf der Krankheit im Darm, respective in den Entleerungen gefunden werden, für die Genese der Typhusrecidive verwerthet werden kann, lässt sich zur Zeit noch nicht mit Sicherheit übersehen; möglicherweise bleiben die Bacillen auch ebenso lange in der Milz und bedingen dadurch die Recidive.

Die klinischen Erscheinungen des Milztumors sind gering, da die durch den Milztumor bedingten Beschwerden ebenfalls unerheblich sind. Häufig hat auch das Bewusstsein viel zu tief gelitten, als dass den Kranken die Milzanschwellung zur Perception käme. Aber aus eigener Erfahrung kann ich behaupten, dass selbst sehr grosse Milztumoren, wie sie bei der Recurrens vorkommen, kaum dem Kranken zum Bewusstsein kommen. Gelegentliche Perisplenitis könnte grössere Schmerzhaftigkeit bedingen, kommt jedoch im Verlaufe des Ileotyphus äusserst selten vor, hauptsächlich nur beim Vorhandensein jener oben beschriebenen keilförmigen Herde, wenn dieselben mit ihrer Basis bis an die Milzkapsel heranreichen. Zuweilen aber klagen die Kranken auch ohne Entzündung der Kapsel über einen dumpfen Schmerz, der durch Druck vermehrt wird. Die linke Seitenlage kann unter Umständen beschwerlich sein.

Die Diagnose des Milztumors ist leicht, wenn die Spitze der Milz unter dem Rippenbogen hervorragt oder bei tiefen Inspirationen unter demselben hervortritt. Doch kann bei vorhandenem Meteorismus der Nachweis des Tumors sehr schwierig, ja unter Umständen unmöglich

sein, weil der aufgeblähte Darm die Milz weit in die Höhe gedrängt hat oder die meteoristisch aufgetriebenen Därme die Milz überlagern. Dem Meteorismus ist es zuzuschreiben, dass die Typhusmilz gewöhnlich mehr nach hinten gelegen ist, als beim Wechselfieber. Ist ersterer bedeutend, so wird die Schätzung der Grösse und der Zu- und Abnahme der Milz häufig so erschwert, dass man auf dieselbe verzichten muss. Die Percussion ist in diesen Fällen überhaupt nicht zu verwerthen, vielmehr muss man sich lediglich auf die Resultate der Palpation verlassen. Hiebei erscheint die Milz in der ersten Zeit der Krankheit sehr weich, ist aber in Wirklichkeit härter als eine normale Milz. Die Befunde auf dem Leichentisch, wo die weiche matsche Milz häufig bis zum Zerfliessen gelockert erscheint, sind Leichenphänomene und für die Beurtheilung der Consistenzverhältnisse während des Lebens nicht zu verwerthen.

In seltenen Fällen wird die Milzanschwellung chronisch und besteht als solche jahrelang, oft durch das ganze Leben fort. Der nach Typhus zurückbleibende Milztumor verursacht in der Regel gar keine Beschwerden.

Der acute Milztumor beim Typhus exanthematicus ist zwar sehr häufig, aber auch selbst bei jungen Individuen durchaus nicht constant. Das Gewebe ist dunkelviolett, weich gelockert, breiig, selbst zerfliessend. Frische Infarcte und Fibrinkeile finden sich öfter und früher als beim Darmtyphus und auch ohne alle sonstigen Metastasen. In einzelnen seltenen Fällen kommen auch jene zahlreichen Entzündungsherde der Malpighi'schen Körperchen mit Exsudatbildung vor, welche beim Rückfallfieber und dem biliösen Typhoid eine so grosse Rolle spielen. Sehr auffallend ist die Inconstanz der Milzschwellung; während sie in manchen Epidemien fast immer vorhanden ist, oft eine sehr bedeutende Grösse erreicht und selbst Ruptur des Organs zur Folge haben kann, kommt sie in manchen Epidemien und an manchen Orten nur selten und in geringerem Grade vor.

Der Nachweis der angeschwollenen Milz gelingt beim exanthematischen Typhus leichter als beim Darmtyphus, da der Meteorismus fast vollständig fehlt.

Der Milztumor bei Febris recurrens.

Die Recurrensmilz ist zunächst durch ihr mächtiges Volumen ausgezeichnet. Nur bei der Leukämie, Pseudoleukämie und Intermittens, respective Malaria, finden sich noch stärkere Vergrösserungen des Organs.

Die Volumszunahme betrifft dasselbe nach allen Richtungen hin. Vermerkt seien einige Messungen von Recurrensmilzen nach Ponfick. In einem Falle war die Milz 23 cm lang, 13 cm breit, 4·5 cm dick und 350 g schwer. In einem anderen waren die entsprechenden Zahlen 21, 13, 4·5 und 670; in einem dritten 15, 12, 5 und 330. Das Gewicht der Milz war demnach beträchtlich vermehrt, denn das mittlere Milzgewicht, gewogen an 57 grösstentheils normalen Individuen, welche zwischen dem 20. und 60. Lebensjahre standen, beträgt nur 154 g.

Die Kapsel ist straff gespannt und glänzend; das Gewebe weicher und brüchiger, als normal, oft zerfliessend. Die Pulpa dunkelblauroth, stark vorquellend, die Follikel mässig vergrössert und vermehrt, oft verwischt; ihre Färbung meist grau, mitunter rein weiss oder mehr gelblich. In späteren Stadien treten die Follikel wieder umso schärfer hervor, je mehr die Abschwellung der Pulpa vorschreitet. Immer ist aber noch selbst einen Monat nach dem letzten Recurrensanfalle eine Milzvergrösserung deutlich erkennbar. Schwillt die Pulpa in sehr kurzer Frist ausserordentlich stark an, so kann die Kapsel bersten, Blut in die Bauchhöhle austreten und im Anschlusse daran sich eine Bauchfellentzündung entwickeln. Die Schwellung der Pulpa ist einmal durch die starke Füllung der Gefässe bedingt; dazu kommt ferner die leicht zu constatirende, sehr starke Vermehrung der zelligen Elemente. Unter diesen sind besonders reichlich grosse vielkernige Formen. In sehr vielen Pulpazellen finden sich rothe Blutkörperchen, je nach dem Stadium der Krankheit frisch oder in den verschiedenen Stadien regressiver Umwandlung begriffen. Andere Pulpazellen fallen durch einen mehr oder minder grossen Gehalt an Fettkörnchen und Fettkugeln von meist beträchtlichem Umfang auf. Die Kapsel glatt oder häufiger verdickt; zuweilen sind äusserst zahlreiche Blutungen im Parenchym des Organs und unter der Kapsel vorhanden. Neben der allgemeinen Erkrankung des Organs finden sich aber bei der Recurrensmilz noch durchaus charakteristische Herderkrankungen. Es lassen sich auf das Genaueste zwei Arten von Herderkrankungen unterscheiden, solche des arteriellen und andere des venösen Gefässgebietes. Die venösen Herderkrankungen, die Infarcte, sind ungemein häufiger als die arteriellen. Sie fanden sich in fast 40% aller zur Obduction gelangten Recurrensfälle. Von den arteriellen Herderkrankungen unterscheiden sie sich durch ihren vergleichsweise sehr beträchtlichen Umfang. Sie können bis zwei Drittel der ganzen Milz einnehmen, sind scharf umschrieben und von sehr mannigfaltiger Gestalt. Die einzelnen Herde weichen in ihrem Umfange sehr von einander ab. Die grösseren und ganz grossen sitzen meist dicht unter der Milzkapsel und haben mehr oder minder deutliche Keilform. Die kleineren Herde sind mehr rundlich und ausgezackt und finden sich mehr in der Tiefe des

Organs. Anfangs sind die Herde dunkel schwarzroth gefärbt und mannigfach gesprenkelt. Diese Färbung geht in allmäliger Abstufung in Grauroth, Graugelb, und schliesslich Weissgelb über. Entsprechend diesem Farbenwechsel ändert auch die Schnittfläche ihr Aussehen. Ursprünglich leicht körnig hervorquellend, nimmt sie allmälig ein glattes, durchaus homogenes Aussehen an. Im weiteren Verlauf verfallen die infarcirten Partien der Milz der Nekrose. Die kleineren Herde kommen zur Verheilung dadurch, dass das zerfallende Gewebe allmälig resorbirt wird. Von dem früheren Infarct gibt schliesslich eine dichte, durch Bluteinsprengung gelbbräunlich gefärbte Narbe Zeugniss. Anders ist oft der Befund bei den grösseren Herden. Bei diesen bildet sich um den Herd eine Zone reactiver Entzündung. Das infarcirte Milzstück wird abgekapselt. Der Sequester schmilzt in Folge dissecirender Eiterung und verflüssigt sich allmälig. Dabei kann der Peritonealüberzug in Mitleidenschaft gezogen werden; durch Fortleitung kann eine circumscripte fibrinös-eiterige Peritonitis entstehen. Bisweilen entwickelt sich diese schnell zu einer diffusen; häufiger aber bleibt sie auf die Milz und ihre Nachbartheile beschränkt. Aber nicht ausgeschlossen ist ein Uebergreifen auf die linksseitige Pleura. Manchmal wird das die Abscesshöhle abschliessende Stück der Milzkapsel von vornherein ganz in den Zerfall mit hineingezogen. Sprengt der Eiterherd die Kapsel, so ergiesst sich sein Inhalt in die Bauchhöhle, und der Erguss löst eine eiterige allgemeine Peritonitis aus. Bestanden Verwachsungen der erkrankten Milzpartie mit Theilen des Bauchfelles in der Nachbarschaft, so kann sich unter günstigen Umständen die ganze vereiterte Partie abkapseln. Es kann dann unter lang anhaltendem Fieber zur allmäligen Resorption der Eitermassen kommen. Bisweilen aber wird bei dieser Gestaltung der Dinge das Zwerchfell in Mitleidenschaft gezogen. Es kommt zur Zwerchfellvereiterung, Durchbruch der Pleura diaphragmatica und Pleuritis. Ponfick sah sogar eine Communication der abgeschlossenen perisplenitischen Eiterhöhle mit der linken Lunge zu Stande kommen.

Viel seltener sind die arteriellen Herderkrankungen der Milz. Ponfick fand sie nur in 5% seiner Fälle. Sie finden sich immer innerhalb des Follikulargewebes. Oft sind sie so reichlich, dass der dunkle Untergrund damit wie besäet erscheint; bisweilen aber sind sie auf einen verhältnissmässig kleinen Abschnitt des Organs beschränkt. Dieser Abschnitt fällt mit dem Verbreitungsgebiete einer bestimmten Arterie zusammen. Von den Herden des venösen Gewebsgebietes unterscheiden sie sich markant. Sie treten in Form ganz kleiner, matt weisser oder gelblicher Flecken und Streifchen auf, die bald nur einen Theil, bald die ganze Ausdehnung des Follikeldurchschnittes einnehmen. Die einzelnen Herde sind unter stecknadelkopfgross; nur ausnahmsweise sind sie grösser.

Bei dem Anwachsen des Herdes wird seine Farbe mehr und mehr gelblich, das Gewebe lockerer, eiterähnlich: im Centrum sieht man schliesslich eine kleine Höhle entstehen. Eigenthümlich ist, dass in der Umgebung der arteriellen Herde Secundärerscheinungen durchaus fehlen.

Die mikroskopische Untersuchung solcher in den Malpighi'schen Körperchen gelegenen Herde lehrt nach Ponfick, dass sich an allen so veränderten Stellen eine vermehrte Anhäufung derselben kleinen lymphoiden Elemente findet, wie sie in dem Follikulargewebe der Milz schon normaler Weise vorkommen. Aus der grossen Neigung dieser Zellen zur fettigen Umwandlung erklärt sich die opake, schmutzigweisse oder weisse oder weissgelbliche Färbung und durch die bei weiterem Fortschreiten des Zerfalles eintretende gänzliche Auflösung, die im Centrum entstehende Höhle. In späteren Stadien zeigen sich aber neben jenen kleinen auch noch weit grössere Formen, die sich durch ihren Reichthum an grossen und kleinen Fettkörnchen auszeichnen. Dieselben sitzen theils in dem eigentlichen Follikulargewebe, theils in der Adventitia der Arterien. Betheiligt ist auch die Media der Arterien, insofern ihre einzelnen Muskelfasern eine grosse Menge von Fettkörnchen enthalten.

Ueber die Beziehungen der Obermeier'schen Recurrensspirillen zum Milztumor bei Recurrens verdankt man R. Koch Aufschluss. Er wiederholte die von ihm angeregten Versuche Carter's über die künstliche Uebertragung von Recurrens auf Affen. Koch brachte zwei langschwänzigen Makaken durch subcutane Injection defibrinirtes spirochätenhältiges Blut bei. Nach mehrtägiger Incubationszeit erfolgte ein typischer Fieberanfall. Während desselben waren reichlich Spirillen im Blut nachzuweisen. Hingegen fehlten sie sowohl vor als nach dem Anfalle. Das eine seiner Versuchsthiere tödtete Koch auf der Höhe der Krankheit, um das Verhalten der Spirochäten in den verschiedenen Organen zu studiren. Es gelang ihm, in gehärteten Präparaten bei Anwendung der Anilinfarbstoffe u. A. in der Milz, weiterhin noch im Gehirn, in der Lunge, den Nieren, der Leber und der Haut die Recurrensspirillen nachzuweisen. (Deutsche medicinische Wochenschrift. 1879.)

Ueber die klinischen Erscheinungen des Milztumors im Verlaufe der Recurrens habe ich meine Beobachtungen während des Breslauer Recurrensepidemie von 1872/73 mitgetheilt. Danach war die Milzschwellung das constanteste Symptom der Recurrens. In 96% der Fälle konnte sie durch die Percussion nachgewiesen werden. Regelmässig war die geschwollene Milz auch palpabel. Durch diese Eigenheit des Recurrensmilztumors, dass er sehr früh der Palpation zugänglich wird, unterscheidet er sich klinisch ganz besonders von dem des Typhus und der Intermittens. Die Schmerzhaftigkeit im linken Hypochondrium ist meist gross und nimmt bei tiefer Inspiration zu. Oft kann man die Einkerbungen

der Milz deutlich fühlen. Die Detumescenz des geschwollenen Organs geschieht sehr allmälig. Nnr zweimal unter sämmtlichen Fällen meines reichen Beobachtungsmaterials nahm der Tumor mit der Krisis gleichzeitig an Volumen bedeutend ab. In der Regel verkleinert er sich äusserst langsam, meist so, dass er am Ende der Apyrexie, wenn auch in geringerer Ausdehnung, doch noch deutlich percutorisch nachgewiesen werden konnte. Gewöhnlich vergehen 3—5 Tage nach der Krisis, ehe es möglich wird, eine deutliche Abschwellung der Milz zu constatiren, und zwar beginnt diese fast stets vom vordern Rande aus. Mit Eintritt des Relaps schwillt das Organ .von Neuem an und erreicht bald wieder seine frühere Grösse; bisweilen ist noch mehrere Wochen nach dem definitiven Ende der Erkrankung die vergrösserte Milz nachzuweisen.

Die Deutung eines acuten Milztumors als durch Recurrens bedingt, ist bei Berücksichtigung aller Symptome der Krankheit leicht. Zu beachten ist zunächst das epidemische Auftreten der Recurrens. Die bei der Breslauer Epidemie von 1872/73 sehr deutlich hervorgetretene Thatsache, dass die Insassen von Asylen und sonstige Personen, die mit verhältnissmässig vielen andern auf einem engen Raume zusammen wohnten, sehr leicht angesteckt wurden, und die fernere Thatsache, dass Recurrensübertragungen im Krankenhause nicht selten beobachtet wurden, bestätigten die bei jeder Recurrensepidemie gemachten Erfahrungen. Das hervorstechendste klinische Zeichen ist die Fiebercurve, die der Krankheit den Namen gegeben hat. Das Fieber kehrt, nachdem ein erster Anfall mit einer prägnanten Krisis zu Ende gegangen ist, fast ausnahmslos wieder. Dazu kommèn aber noch einige Besonderheiten der Fiebercurven bei der Recurrens. Die Körpertemperatur erreicht eine ganz ungewöhnliche Höhe. Temperaturen ven 41·5° sind nicht selten. Sicher beobachtet sind aber auch Temperaturen von 42·2—42·5°. Weiterhin hat das Fieber einen remittirenden Charakter. Der erste Anfall dauert in der Regel 5—7 Tage, selten länger als 11—12. Er endet mit einer plötzlichen Krisis. Die Temperatur nimmt in 8—9 Stunden unter starken Schweissen um etwa 5° ab. In den nächsten Tagen steigt die Temperatur etwas. Nach 5—8 Tagen, seltener nach 12—14 Tagen, tritt der Rückfall ein, der 3—4 Tage dauert. Gewöhnlich kommt es zu einem oder zwei Rückfällen, jedoch hat man auch deren drei und vier beobachtet.

Constant ist bei der Recurrens der charakteristische Blutbefund. Es zeigen sich stets im Blute während des Fieberanfalles die 1873 zuerst von Obermeier (Centralblatt der medicinischen Wissenschaften und Berliner klinische Wochenschrift, 1873) beobachteten und nach ihm benannten Spirillen. Es sind lange, wellige, biegsame Fäden mit 10—20 Schraubenwindungen; die Länge derselben schwankt zwischen 16

und 40 μ; die Dicke beträgt nur $^1/_4$ bis $^1/_3$ des Dickendurchmessers der Kommabacillen. In frischen Präparaten sieht man die Spirillen beweglich; sie führen rasche Ortsveränderungen aus und zeigen scheinbare Undulationen, die über die Fadenlänge wellig hinlaufen. Sie nehmen Farbstoffe, namentlich Fuchsin, alkalisches Methylenblau und Bismarckbraun ziemlich leicht auf. Jedoch ist die Auffindung einzelner Spirillen wegen ihrer Feinheit nur mit stärkeren Vergrösserungen und mit guter Beleuchtung möglich. Grössere Massen von Spirillen hingegen, wie man sie oft im Blute findet, sind sowohl im frischen als im gefärbten Präparate leicht zu erkennen. Niemals ist man bisher den Obermeier'schen Spirillen in den Secreten der Recurrenskranken begegnet. Erfolglos waren bisher alle Versuche, die Spirillen zu züchten. Sie behalten zwar ausserhalb des Körpers im Blutserum und Kochsalzlösung ihre Beweglichkeit eine Zeit lang bei, eine Vermehrung derselben hat sich aber niemals feststellen lassen.

Die Intermittensmilz.

Unsere Kenntnisse des Wechselfiebers sind in ein wesentlich neues Stadium getreten, seitdem wir den Krankheitserreger desselben kennen gelernt haben, und seitdem die schweren Formen der tropischen Malaria, das »Schwarzwasserfieber« in Deutsch-Ostafrika und an der afrikanischen Westküste unserer Kenntniss erschlossen sind.

Während bei unserem einheimischen Wechselfieber kein Organ so constante Veränderungen und Anschwellungen erleidet, als die Milz, gilt dies für die Sumpffieber warmer Länder und namentlich der Tropen durchaus nicht in gleichem Grade. Weder findet man bei letzteren die Milzanschwellung intra vitam während der Anfälle constant, noch findet man in den Leichen von Individuen, welche in Folge weniger heftiger Paroxysmen schnell starben, die Milz irgendwie vergrössert. Selbst in den schwersten Fällen von Intermittens perniciosa und Schwarzwasserfieber, in denen der Tod im oder nach dem zweiten Anfall eintrat, wurde die Milz an Volumen und Consistenz normal gefunden. Dass es hievon Ausnahmen gibt, in denen die Milz enorm geschwollen und so erweicht war, dass es Schwierigkeiten machte, ein Stückchen von ihr zum Härten abzutrennen, ergibt sich aus den interessanten Mittheilungen von E. Steudel aus Deutsch-Ostafrika.

Geht dem Fieberparoxysmus der gewöhnlichen einheimischen Intermittens, wie so häufig, ein gastrisch-febriles Leiden voran, so kann schon

in dieser Zeit eine geringe Schwellung der Milz deutlich nachweisbar werden. Ziemlich constant aber scheint sie im Anfall zu schwellen, und zwar schon im Froststadium, wobei sie bereits schmerzhaft sein kann. Die Schwellung nimmt im Hitzestadium zu. Ein gerades Verhältniss zwischen der Intensität der Fieberparoxysmen und der Grösse des Milztumors besteht ebenso wenig, als für die analogen Verhältnisse des Darmtyphus; vielmehr sieht man häufig genug bei ganz leichten Frostschauern recht erhebliche Milztumoren. Die Milz vergrössert sich oft noch, wenn die Anfälle schon aufgehört haben; es gibt chronische Malariakachexien mit starkem Milztumor und niemals recht ausgebildeten Anfällen. In Fiebergegenden finden wir sogar Milztumoren bei Individuen, welche niemals manifeste Aeusserungen der Krankheit gehabt haben, und überdies gibt es Landstriche, namentlich in den Tropen und Sumpfländern, mit intensiver Malaria, in denen die grosse Mehrzahl der Einwohner, und zwar nicht nur die Eingeborenen, an chronischer Intoxication und an chronischem Milztumor leiden. Auch findet man zuweilen erhebliche Milzschwellungen bei Neugeborenen, deren Mütter während der Gravidität an Intermittens gelitten haben.

Die Vergrösserung der Milz ist nach den ersten Anfällen noch gering und scheint in den ersten Apyrexien bis zum Verschwinden wieder abzunehmen; nach einer Reihe von Anfällen, bald früher, bald später, bleibt der Milztumor beständig, wenn er sich auch in langen Apyrexien hie und da wieder verkleinert. Die Vergrösserung geschieht bald langsam, bald rasch, stossweise, so dass innerhalb 24 Stunden das Milzvolumen sich fast verdoppelt; die Milz scheint im Allgemeinen bei Quotidianen und Quartanen früher und stärker anzuschwellen, als bei Tertianen. Grosse individuelle Verschiedenheiten kommen dabei vor; bei alten Leuten ist die Milzanschwellung wohl wegen geringer Dehnbarkeit der Kapsel, starker Verdickung und selbst Verkalkung derselben nie bedeutend, in der Regel sogar kaum erkennbar, bei Kindern dagegen ist sie am stärksten. Griesinger sah nach erst dreiwöchentlichem Bestehen eines ersten Fiebers Milztumoren, welche oben fast in die Achselhöhle reichten und nach unten den Rippenbogen um fast drei Querfinger überragten; in solchen Fällen ist immer ein hoher Grad von Anämie vorhanden, und diese nimmt im Verhältniss zur Grösse des Tumors und zur Raschheit seiner Entstehung zu.

Mit der Heilung der Intermittens geht der acute Milztumor zurück, bei Chiningebrauch in frischen Fällen meistens rasch, im Verlauf von 3—14 Tagen. Wird der Process nicht geheilt, so schwillt in vielen Fällen, auch beim Nachlassen oder Aufhören der Paroxysmen, also in der ganz fieberfreien Zeit, die Milz anhaltend, langsam fort und erreicht eine bedeutende Grösse und Schwere mit meistens kuchenförmiger Gestalt. In einzelnen Fällen bleibt das Milzvolumen auch bei dauerndem Wechselfieber

nahezu normal oder es schrumpft nach vorausgegangener Vergrösserung später wieder, so dass die Milz in der Leiche atrophisch und hart, meist mit starken Verwachsungen an der Oberfläche, gefunden wird.

Die Fiebermilztumoren sind ihrer Weichheit wegen schwer zu palpiren, doch gelingt es bei einiger Uebung, sie während der Inspiration unter dem Rippenbogen hervortreten zu fühlen. Jedenfalls ist es sehr wichtig, die Resultate der Percussion durch die Palpation zu controliren. Die bekannte Thatsache, dass die Intermittensmilztumoren mehr nach vorn gelagert gefunden werden, als diejenigen des Typhus, hängt damit zusammen, dass bei der Intermittens der Meteorismus fehlt, welcher beim Ileotyphus ein fast constantes Symptom bildet. Alte Milztumoren können mächtige, grosse Geschwülste bilden, welche das linke Hypochondrium ausfüllen und weit in die Bauchhöhle hineinragen, daselbst sichtbare Vorwölbungen bildend, welche respiratorisch sich verschieben. Diese sind äusserst leicht abzutasten und imponiren durch den stumpfen kolbigen Rand und die leicht fühlbaren Crenae lienales. Durch das Gewicht der vergrösserten Milz wird das Aufhängeband derselben, das Ligamentum phrenicolienale, gedehnt und gezerrt, bis es nachgibt und, namentlich bei gleichzeitig schlaffen Bauchdecken, ein immer tieferes Herabtreten der abnorm schweren Milz gestattet, bis dieselbe in das Becken, ja bis in die Nähe der Symphyse, gelangt. Meistens werden derartige Tumoren in der linken Regio iliaca gefunden, wo sie eventuell mit einem Ovarialtumor verwechselt werden können. Diese ausserordentlich beweglichen dislocirten Milzen kann man mit grosser Leichtigkeit an ihre normale Stelle reponiren, doch sinken sie ohne künstlichen Halt durch geeignete Bandagen und Bauchbinden immer wieder in die alte falsche Lage zurück, wo sie häufig durch Entzündung der Kapsel adhärent werden. Unter allen »Wandermilzen« stellt die Fiebermilz das grösste Contingent. (Vergleiche Abschnitt »Wandermilz«.)

Subjective Beschwerden macht die Milzschwellung in vielen Fällen gar nicht; zuweilen ist nur leichter spontaner Schmerz oder wenigstens Empfindlichkeit für Druck in den Anfällen oder kurz nach Beendigung derselben vorhanden; auch diese Erscheinung findet sich regelmässiger und ausgesprochener bei Kindern. Ein fixer Milzschmerz, der hie und da längere Zeit nach Heilung des Fiebers zurückbleibt, scheint durch perisplenitische Entzündungen und Verwachsungen bedingt. Was die sonstigen Folgen der Milztumoren betrifft, so ist, wenn ein frischer Milztumor auch nach gänzlichem Ausbleiben der Fieberparoxysmen zurückbleibt, der Kranke nicht als ganz geheilt zu betrachten. Recidive und Anämie sind dann gewöhnlich zu erwarten. Am häufigsten hinterlassen die Quartanen einen chronischen Tumor, der anfangs noch oft von schwachen, irregulären, erratischen Paroxysmen begleitet ist und häufig jeder Be-

handlung trotzt. Alte, sehr lange bestehende Milztumoren gehen aber später oft mit vollständigem Wohlbefinden einher, besonders wenn der Kranke durch Ortswechsel der Fieberursache entzogen wird.

Bei unseren einheimischen Fiebern können meistens die Anfälle jederzeit durch Chinin behoben werden. Dass hiemit nicht der ganze Process gleich erlischt, zeigt der so häufige Eintritt von Recidiven des Fiebers und das chronische Fortbestehen des Milztumors auch nach Aufhören jeder fieberhaften Manifestation. Vollständige Genesung kann deshalb nur angenommen werden, wenn nicht nur mindestens sechs Wochen lang jeder Fieberanfall cessirte, sondern auch die Milz ganz abgeschwollen ist.

Der Gesammtprocess in seinem acuten Bestehen hat keine bestimmte Dauer. Sicher ist es, dass er einer spontanen Heilung fähig ist, wenn die Kranken den Fieberursachen entzogen werden, oder selbst, wenn sie ihnen ausgesetzt bleiben, aber ebenso sicher ist, dass diese Heilung sehr häufig ausbleibt, und der Process chronisch wird. In diesem Fall wächst der Milztumor noch weiter und es treten allmälig die Zeichen der Kachexie ein. Auch in diesem Krankheitsstadium ist Heilung häufig genug der Ausgang, wenn der Kranke zweckmässig behandelt wird, selbst am Ort der Krankheit, sicherer, wenn er dem endemischen Einfluss entzogen wird. In sehr vielen Fällen aber, besonders in den eigentlichen Malariländern, schreitet die Kachexie zu unheilbarem Siechthum fort oder führt zum Tode.

Die ausgebildete Wechselfieberkachexie gibt sich zu erkennen durch erdfahles oder graugrünliches Colorit der äusseren Haut, intensive Blässe der sichtbaren Schleimhäute, wachsbleiche Ohren, Herz- und Gefässgeräusche, fühlbares Schwirren über den Vena jugularis, Abmagerung, Oedeme, Ascites, Milz- und Leberschwellung (eventuell mit Amyloiddegeneration), Dyspepsie, Albuminurie, die Erscheinungen der hämorrhagischen Diathese oder des Scorbuts, eventuell durch chronische Diarrhöen und starke Depression des Gemüthszustandes. Gelegentlich kommen dazu unregelmässige schwache Paroxysmen oder hektische Fieber, entweder nur angedeutet oder mehr entwickelt. Die noch nicht allzu weit vorgeschrittenen und namentlich nicht von dauernder Erkrankung der Schleimhaut des Dickdarmes begleiteten Fälle, die mit chronischer Diarrhöe einhergehen, lassen Heilung zu. Sehr gewöhnlich aber gehen die Kranken zu Grunde; der Tod erfolgt durch den allgemeinen Hydrops und Anämie, durch Pneumonie, Pleuritis, folliculäre Verschwärung des Darms, Dysenterie, Morbus Brightii.

Pathologische Anatomie.

Die Veränderung der Milz scheint anfangs in blosser Hyperämie, namentlich starker Füllung des venösen Gefässabschnittes, zu bestehen.

Diese Hyperämien, welche während der Fieberanfälle beträchtliche Schwellung der Milz bewirken, aber auch in den fieberfreien Zeiten in geringerem Grade fortbestehen, führen endlich zu bleibender Vergrösserung des Organs. Man findet dann die Milz um das Drei- bis Vierfache ihres Umfanges vergrössert, dunkel gefärbt, blutreich, von grauer bis violettschwarzer Farbe, von meist sehr weicher Consistenz. bald mehr mürbe, bald zerfliessend. Später tritt gleichmässig in der ganzen Milz aus extravasirtem Blut Pigmentbildung ein; das Pigment, anfangs gelb, braunroth, später schwarz, bedingt eine schiefergraue oder fast schwarze Färbung der Milz oder bringt, wenn es in geringerer Menge gebildet ist, nur eine dunklere Färbung hervor. Lange kann das Milzgewebe dabei, ausser dem sehr reichlichen Gehalt an Pigment, dessen Körner und Körnchen zum Theil frei in den Gefässwandungen, zum Theil in Zellen eingeschlossen liegen, von sonst normaler, einfach hypertrophischer, oder doch wenig degenerirter Beschaffenheit sein, selbst bei sehr langwieriger, inveterirter Intermittens. In vielen Fällen aber tritt allmälig Verhärtung, meist verbunden mit steigender Zunahme des Umfangs, ein. Die Milz erreicht zuweilen eine enorme Grösse und Gewichtszunahme bis 3—6 kg und mehr; sie ist fest, fleisch- oder leberartig, braunroth, auf der Schnittfläche glatt und blutarm, an einzelnen Stellen wird die Färbung zuweilen heller und die Textur trockener. Während die Milz im Beginn der Veränderungen oft und rasch ihren normalen Umfang wieder erreicht, geht eine Rückbildung der stark vergrösserten und verhärteten Milz nur selten und sehr langsam vor sich, und die Texturveränderung der Milz an und für sich oder häufiger verbunden mit chronischer Degeneration der Lymphdrüsen, der Leber und Nieren, führt mangelhafte Blutbildung, hydropische Ergüsse, Kachexie und den Tod herbei. Im Verlauf sehr langwieriger Wechselfieber entwickelt sich neben Degeneration der Leber, Nieren, Lymphdrüsen etc. auch eine amyloide Degeneration der Milz. Nachdem längere Zeit eine einfache Hypertrophie des Organs bestanden hatte, wird die Milz allmälig derb, leberartig, hart, braunroth gefärbt; die Schnittfläche ist glatt, glänzend, die Consistenz wachsartig, die Farbe gleichmässig braunroth, die Textur homogen, oder in dem braunrothen glatten Stroma sind zahlreiche graue, weiche, gallertartige, hirsekorngrosse Körperchen eingebettet, die zuweilen grösser und fester werden und der Schnittfläche ein eigenthümlich granulirtes, fischroggenähnliches Ansehen geben.

Die Milzkapsel zeigt sehr häufig entzündliche Veränderungen, Trübungen, Schwielen, Verwachsungen etc. Auch Herderkrankungen, in der Form eigenthümlicher Keile, welche wir namentlich in der Milz bei der Recurrens, gelegentlich auch bei anderen Infectionskrankheiten wie Ileotyphus, exanthematischem Typhus, der Cholera begegnen, kommen

vor und stechen durch ihre graugelbliche Farbe sehr prägnant von dem dunklen, schiefergrauen oder schwärzlichen Grundton der Intermittensmilz hervor. Diese Keile, welche mit der Basis nach der Kapsel gerichtet, mit der Spitze nach innen sehen, sind nicht embolischer Natur, aber mit Bezug auf ihre Pathogenese noch nicht genügend erkannt. Man findet sie in schweren Fällen schon nekrotisch zerfallen, so dass Abscesse und mit Detritus gefüllte Höhlen sich bilden, in denen sequestrirte Massen von abgestossenem nekrotischen Milzgewebe stecken; die Capillaren in der Nähe dieser Herde sind ganz mit Pigment verstopft, wie auch das Milzblut Massen von Pigment enthält. Reichen diese Keile bis zur Kapsel heran, unter der sie sich zuweilen weithin ausbreiten, so findet man über denselben regelmässig eine circumscripte Perisplenitis, aus deren Auftreten man schon während des Lebens ihre Existenz vermuthen kann.

Genauer mit dem Pigment der Intermittensmilz hat sich Billroth beschäftigt, der das schwarze Pigment für so charakteristisch hält, dass, wie er sagt, man aus dem Vorkommen desselben in der Milz ziemlich sicher auf eine frühere Intermittens zurückschliessen darf, da bei allen anderen Milzkrankheiten das vorhandene Pigment stets gelb, roth, braunroth ist. Das schwarzbraune Pigment besteht ausschliesslich aus Körnern und Körnchen, zum Theil unregelmässig zusammengeballt, zum Theil in blassen Schollen und Zellen eingeschlossen. Die Vertheilung desselben ist in den Fiebermilzen ganz gleich, ausschliesslich auf die Milzbläschen und die unmittelbare Nähe der Trabekel vertheilt. In anderen Fällen tritt das Pigment in solchen Massen auf, dass die Präparate schon für das blosse Auge eine grauschwarze Färbung darbieten. Manchmal fehlt das Pigment in den Milzbläschen ganz, während es in die Arterienscheiden infiltrirt ist. Anderemale fand Billroth das ganze Milzgewebe ganz voll von Pigment, und zwar in solchem Masse, das bei schwacher Vergrösserung oder Lupenbetrachtung die Oeffnungen und Canäle der Venensinus ohne weitere Präparation hervortraten. Die Trabekel der Intermittensmilz, sowie die intervasculären Netze sind mässig verdickt und verdichtet, die Milzbläschen gut entwickelt und von fast normaler Structur.

Ueber den Ursprung des melanämischen, in der Intermittensmilz vorkommenden Pigments nahm man bisher nach den Untersuchungen von Arnstein und Kelsch allgemein als sicher an, dass, wie auch schon früher allgemein angenommen worden war, das bei der Melanämie im Blut auftretende Pigment einer durch das Malariagift herbeigeführten Zerstörung von rothen Blutkörperchen seine Entstehung verdanke. Die neueren Arbeiten von Laveran, Marchiafava und Celli, Golgi u. A. haben dargethan, dass es gewisse eigenthümliche Mikroorganismen sind,

welche die Malariainfection verursachen und, in die rothen Blutzellen eindringend, die Bildung der Pigmentkörnchen innerhalb derselben unter allmäligem Verschwinden ihrer Hämoglobinfärbung bewirken. Diesen Ursprung des melanämischen Pigments aus dem Hämoglobin kann man als unzweifelhaft betrachten.

Wie wir gesehen haben, ist der wesentlichste Unterschied in dem Bilde der durch Malariainfection bewirkten Milztumoren gegenüber demjenigen anderen Formen von Milzschwellung durch die Anwesenheit mehr oder minder reichlichen schwarzen Pigments gegeben; dieses hat seinen Sitz in den Gefässen und Gefässwandungen, sowie in den Pulpazellen. Die Herkunft dieses Pigments ist uns bekannt; dasselbe ist nicht, wie man früher glaubte, in der Milz entstanden, sondern wird daselbst vom Blut aus abgelagert. Es wäre nun zunächst denkbar, dass die Veränderungen der Intermittensmilz durch die reichlichen Pigmentansammlungen ausgelöst würden, doch sind die histologischen Veränderungen zu bedeutend, um allein auf die Einwirkung der Pigmentkörperchen zurückgeführt werden zu können. Es ist daher wahrscheinlich, dass an der Erregung der pathologischen Processe, welche dem Milztumor bei Malaria zu Grunde liegen, die Malariaorganismen selbst einen wesentlichen Antheil haben, was umso plausibler erscheint, als die Beobachtungen über das Verschwinden der Theilungsformen der Plasmodien (siehe weiter unten) aus dem Blute der Inficirten kurz vor dem Anfall, zusammen mit der Thatsache, dass jederzeit die parasitären Bildungen, namentlich die in Theilung begriffenen, im Milzblut weit reichlicher vertreten sind als im Fingerblut, darauf hinweisen, dass gewisse Organe, speciell die Milz, Brutbildungsstätten der in den lebenden Körper eingedrungenen Malariaorganismen abgeben. Ganz ähnlich wie die Milz verhält sich bei der Malaria das Knochenmark, und sind demgemäss dessen Veränderungen analog wie diejenigen der Milz zu beurtheilen (P. Baumgarten).

In der Malariamilz finden sich nach den Untersuchungen Councilman's, der dieselben in Baltimore ausführte, die Plasmodien in allen existirenden Formen abgelagert. Die Plasmodien werden zu einem sehr beträchtlichen Theil in der Milz abgefangen und machen hier ihre regressiven Zustände durch. Ich kann auf diese werthvollen und interessanten Untersuchungen, welche direct an dem aus der Milzvene Lebender entnommenem Blute angestellt sind, erst dann näher eingehen, wenn ich über die Plasmodien selbst gesprochen haben werde.

Die Malariaplasmodien.

Seit langer Zeit hat man die verschiedensten Mikroorganismen für den Erreger der Malaria angesprochen. Zunächst erregten seinerzeit die

Mittheilungen Salisbury's allgemeines Aufsehen, wonach mikroskopische Algen, den Palmellen angehörig, das Miasma der Intermittens repräsentiren sollten. Darauf proclamirten Klebs und Tommasi-Crudeli einen Bacillus malariae als den Krankheitserreger, ohne dafür glaubwürdige Beweise beibringen zu können. Laveran und Richard, sowie zwei italienischen Forschern, Marchiafava und Celli, gebührt der Ruhm, die echten Malariaparasiten entdeckt zu haben. Die Befunde dieser Forscher sind so vielfach bestätigt, namentlich auch von deutschen Gelehrten an unserer einheimischen Intermittens, und durch die glänzenden Beobachtungen Golgi's in so bedeutsamer, den ätiologischen Zusammenhang der in Rede stehenden Gebilde mit der Krankheit bis zur Evidenz bezeugender Weise ergänzt worden, dass ein weiterer Zweifel nicht mehr zulässig erscheint.

Die nunmehr aufgefundenen echten Malariaorganismen, die sogenannten Plasmodien, gehören weder den Bakterien noch Pilzen, sondern den niedersten thierischen Wesen, den Protozoen, an. Untersuchungen von Metschnikoff, Celli und Guarnieri haben es in hohem Grade wahrscheinlich gemacht, dass die Malariaplasmodien echte Protozoen sind, und zwar der als »Sporozoen« bezeichneten Classe derselben einzureihen sind. Bei der weiteren Beschreibung der Plasmodien und der durch sie bedingten Veränderung des Blutes lege ich die ausgezeichnete Darstellung von Baumgarten zu Grunde. »Auf bisher unbekannten Wegen dringen die Keime der Malariamikroben in den lebenden menschlichen Organismus ein und wählen ausschliesslich das Blut und vorzugsweise die Erythrocyten als Wohnsitz und Entwicklungsstätte. Von sehr kleinen Primordialformen aus wachsen die endoglobulären Parasiten allmälig mehr und mehr heran und nähren sich dabei ganz direct von der Substanz ihrer Wirthe, welche sie dadurch zerstören. In dem Körper der Hämoplasmodien findet man sehr häufig die umgewandelten Reste des aufgenommenen Hämoglobin in Gestalt kleiner, schwarzer Körnchen, des typischen Malariamelanin, wieder, welches eisenfrei ist, respective nach E. Neumann's Untersuchungen das Eisen nicht in einer für die bekannten Reactionen nachweisbaren Form enthält. Wenn die Plasmodien die rothen Blutzellen völlig aufgezehrt haben, erscheinen sie als freie, ausgewachsene Plasmodien im Blutplasma, und in diesem Zustand sind dieselben von den früheren Beobachtern fälschlich für melaninhältige Leukocyten gehalten worden. Das Pigment, anfänglich mehr in der Peripherie der Plasmodien, später in ziemlich gleichmässiger Vertheilung darin angeordnet, beginnt jetzt, nachdem die Plasmodien frei geworden sind, sich nach der Mitte derselben zu concentriren, so dass zunächst sternförmige Pigmentfiguren, sodann streng central gelegene Pigmenthäufchen entstehen. Nach dem Schwinden

der ersteren macht sich nun in der pigmentfrei gewordenen äusseren Zone der Plasmodien ein Segmentationsprocess geltend, welcher entweder zur Abschnürung regelmässig radiär gruppirter, anfangs birnförmiger, später sich mehr und mehr abrundender Gebilde, oder zur Zertheilung in einen Kranz rundlicher Körperchen führt. Die pigmentfreien Theilungsformen trennen sich schliesslich von dem pigmentirten Kern los und verschwinden kurz vor dem neuen Paroxysmus aus dem grossen Blutstrom, um in den Organen, namentlich in der Milz, Leber und dem Knochenmark, eine Weile zu stationiren, während die ebenfalls vollständig oder doch grösstentheils nach den genannten Organen abgeführten Pigmentmassen daselbst von den Leukocyten aufgenommen werden. Bei Beginn und im Verlauf des neuen Fieberanfalles, sowie den Tag nach demselben, gehen die Plasmodien wieder in stetig zunehmender Menge ins Blut über, befallen successive immer neue rothe Blutzellen, um innerhalb und später ausserhalb derselben den oben geschilderten Entwicklungsgang von Neuem durchzumachen.

In frisch untersuchtem Blut kann man wahrnehmen, dass viele Plasmodien innerhalb der Erythrocyten mehr oder weniger lebhafte amöboide Bewegungen ausführen; unter den frei im Blutplasma befindlichen Plasmodienformen sieht man zuweilen in frischen Präparaten einige, die mit einem oder mehreren langen Geisselfäden versehen sind, welch letztere stürmische, theils peitschende, theils, wenn sie sich vom Plasmodiumkörper losgerissen haben, vor- und rückwärts schiessende Locomotionen auszulösen im Stande sind. Diese geisseltragenden Formen haben Laveran und Richard als die wesentlichen Formen der Malariaparasiten betrachtet, während sie in Wirklichkeit seltene Entwicklungsformen der in den Erythrocyten heranwachsenden Plasmodien darstellen. Golgi hat ermittelt, dass zwischen dem Entwicklungskreislauf der Malariaparasiten im Blut der Kranken und der Zeitfolge der Fieberanfälle ein ganz gesetzmässiger Zusammenhang besteht, und weiter wies er nach, dass bei der Febris quartana der oben in seinen aufeinander folgenden Phasen angegebene Entwicklungsgang der Plasmodien vom Beginn der Invasion der rothen Blutzellen bis zur vollendeten Theilung der reifen Plasmodien in die zur neuen Invasion der Erythrocyten bestimmten Tochterelemente genau drei Tage, also einem Zeitraum, welcher dem Intervall zwischen zwei Anfällen von regelmässigem Quartantyphus entspricht, in Anspruch nimmt, während bei der Febris tertiana jener Entwicklungsgang in zwei Tagen abläuft. Diese Verschiedenheit der Entwicklungsdauer beruht nun nach Golgi nicht auf zufälliger Schwankung in der Entwicklungsweise eines und desselben Parasiten, sondern es ist dieselbe in einer Speciesdifferenz der dem Quartanfieber einerseits, dem Tertianfieber andererseits zu Grunde liegenden Plasmodien begründet. Beide Abarten des Malariaparasiten

bieten sowohl gewisse Verschiedenheiten ihrer biologischen Eigenschaften, als auch Differenzen ihres morphologischen Verhaltens dar. Mit Bezug auf erstere zeigen die endoglobulären Plasmodien des Tertianfiebers sehr viel lebhaftere amöboide Bewegungen als die des Quartanfiebers; erstere zerstören ferner das Hämoglobin viel schneller und vollständiger als letztere, so dass beim Tertianfieber die Erythrocyten schon bei relativ geringer Grösse der endoglobulären Parasiten als total entfärbte Scheiben erscheinen, während beim Quartanfieber selbst um die fast zu maximaler Grösse gelangten endoglobulären Parasitenformen der übrig gebliebene schmale Restsaum der Blutkörperscheibe die charakteristische Farbe bewahrt; schliesslich bewirken die endoglobulären Plasmodien des Quartanfiebers eine Schrumpfung, die des Tertianfiebers eher eine Aufquellung der Blutkörper. Bezüglich des morphologischen Verhaltens und der Unterschiede betont Golgi, dass die Parasiten des Tertianfiebers ein viel feiner und zarter aussehendes Protoplasma und weniger deutliche und bestimmte Umrisse als diejenigen des Quartanfiebers besitzen, dass die ersteren sehr viel feinere Pigmentkörnchen enthalten als letztere, und dass vor Allem die Theilungsvorgänge sich bei den beiden Arten in ganz verschiedener Weise abwickeln: die Plasmodien des Quartanfiebers zerfallen in 6—12, die des Tertianfiebers dagegen in 15—20 entsprechend kleinere Tochterelemente.

Für die nicht den genannten Fiebertypen zugehörigen Fälle (von Febris quotidiana, von doppeltem Quartantypus und ganz irregulärem Typus) wies Golgi nach, dass dieselben grösstentheils Abarten der beschriebenen Formen sind. Ein anderer Theil der Fälle von irregulärem Fieberverlauf wird nach Golgi's Beobachtungen durch eine andere Abart von Parasiten hervorgerufen, welche durch das Auftreten »halbmondförmiger« Gebilde charakterisirt ist. Dass diese Halbmondformen Entwicklungsstufen einer besonderen Art von Malariaorganismen darstellen, begründet Golgi durch die Beobachtung, dass sie innerhalb des Entwicklungskreises der typischen Parasitenarten des Tertian- und Quartanfiebers nicht auftreten, sondern eine andere, allerdings noch nicht bekannte Entwicklung haben. »Die Fälle, in denen sich die Halbmondformen finden, sind ausser durch die Unregelmässigkeit des Fieberverlaufes, zugleich auch noch durch ihre Schwere ausgezeichnet; man trifft sie fast ausschliesslich frei im Blutplasma gelegen. Bemerkenswerth ist noch die grosse Widerstandsfähigkeit der Halbmonde gegen die Einwirkung des Chinins, während die amöboiden endoglobulären Plasmodienformen auf Verabreichung des genannten Mittels prompt aus dem Blut verschwinden.«

W. J. Councilman theilte in einem Vortrage, welchen er 1887 in der pathologischen Gesellschaft von Philadelphia hielt, seine eigenen Beobachtungen mit, welche er an dem reichlichen Material des Armen-

hauses von Baltimore angestellt hatte. Dieselben betrafen alle Typen der Malaria einschliesslich der perniciösen Formen. Er theilte sämmtliche Formen der Malariaparasiten, welche er gefunden, in 10 Gruppen ein, welche ich hier nicht sämmtlich aufführen kann, da sie in der Beschreibung der Intermittens selbst ihren Platz finden werden. Hier will ich nur einige Details anführen, die sich speciell auf Präparate beziehen, die direct dem Milzblut entnommen waren. In diesem Fall traf Councilman eine Form an (Nr. 10), welche dasselbe allgemeine Aussehen besass, wie die Halbmonde, aber eine aussergewöhnlich schnelle, wellenförmige Bewegung ihrer Peripherie zeigte. Die Halbmonde selbst beschreibt er unter Nr. 6 in folgender Weise: Diese Körperchen sind von allen anderen Abarten des Organismus nicht allein durch ihre Form, sondern auch durch ihr hohes Refractionsvermögen zu unterscheiden; auch sind sie ziemlich leicht, selbst mit einer verhältnissmässigen schwachen Vergrösserung zu erkennen. Sie sind halbmondförmig, haben eine durchschnittliche Länge, die etwa $1^1/_4$ Durchmesser eines rothen Blutkörperchens gleichkommt und eine Breite von ungefähr einem Viertel dieser Dimension. Ihre Enden sind gewöhnlich etwas rund, doch können sie auch spitz sein. Eine Körnung ist in dem Protoplasma nicht wahrzunehmen, sie sehen vielmehr ungefähr so glänzend aus, wie Bakteriensporen. Pigmentirt sind sie auch, und zwar wird das Pigment beinahe immer im Centrum in Form kleiner Stäbchen vorgefunden. In einigen Fällen aber war das Pigment nicht im Centrum vorhanden, sondern verlief in Linien, welche durch den Körper sich erstreckten. Eine sehr merkwürdige Erscheinung in diesen Körpern ist eine zarte Linie, welche durch die concave Fläche, und zwar nie von Ende zu Ende, sondern in einer ganz bestimmten Richtung über das Centrum hinläuft, und so scharf und stark lichtbrechend ist, wie die Kante des Halbmondes selbst. Die Halbmonde kommen nie im Innern eines weissen oder rothen Blutkörperchens vor. Nach Councilman stellen die Halbmonde eine viel zähere Art der Parasiten dar, als irgend eine andere; dafür spricht namentlich die Unwirksamkeit des Chinins gegen dieselbe. Sie widerstehen dem Einfluss selbst von grossen Dosen Chinin auch dann, wenn letztere lange Zeit hindurch fortgesetzt werden. Ein Kranker, dessen Blut Halbmonde in grosser Zahl enthielt, und welcher das typische Krankheitsbild der Kachexie darbot, erhielt 3 g täglich während sieben Tagen, es wurde sogar darauf zwei Tage hindurch die Dosis auf 4 g gesteigert, und trotzdem bestanden die Halbmonde in unverminderter Zahl fort. In den meisten Fällen vermindert sich ihre Zahl allmälig und in einigen verschwanden sie gänzlich, wie es scheint, ohne jede Therapie.

In der Absicht, Näheres über die Verbindung dieser verschiedonen Formen festzustellen, unternahm Councilman die Untersuchung von

Blut, welches direct aus der Milz entnommen wurde. Die Milz wurde gewählt, weil sie nach dem Blut dasjenige Organ zu sein scheint, welches am directesten von dem Gifte der Malaria beeinflusst wird. Das Blut wurde vermittelst einer desinficirten Pravaz-Spritze direct aus der Milz entnommen. So wurden im Ganzen 25 Fälle untersucht, und in 21 von diesen wurde Milzblut herausbekommen. In den vier Misserfolgen war es unmöglich, die Milz zu erreichen, oder die Spritze war fehlerhaft. Das Resultat war das, dass sämmtliche Formen des Parasiten im Milzblut viel reichlicher angetroffen wurden, als im Fingerblut. Das ist namentlich von den segmentirenden Formen zu constatiren, die in der Frostperiode der Intermittens vorkommen. Die interessanteste Thatsache jedoch war, dass die Milz speciell der Aufenthaltsort der flagellirten Formen zu sein schien. Von den untersuchten Fällen betrafen neun eigentliche Intermittens und zwölf Malariakachexie. In sechs von den neun Fällen der Intermittens wurden die geisselführenden Körper gefunden, ebenso in zehn von den zwölf Fällen der Kachexie. Es konnte nicht festgestellt werden, dass die Parasiten während des Frostanfalles häufiger vorkamen, als in der Zwischenperiode. In einem Fall, welcher während eines Frostanfalles untersucht wurde, fand sich ein freies Flagellum im Fingerblut. aber ein sorgfältiges Durchsuchen ergab keine geisseltragenden Körper. Darauf wurde das Milzblut sofort untersucht, und die flagellirten Körper wurden in grosser Anzahl vorgefunden. Durch die Resultate dieser Untersuchungen räumt Councilman den flagellirten Körpern eine viel wichtigere Stellung ein, als ihnen von anderen Beobachtern zugestanden wird. Zum Schluss seiner Arbeit kommt er zu dem wichtigen Ergebniss, dass es bestimmt erwiesen sei, dass in allen Fällen von Malaria irgend eine Form eines als charakteristisch zu betrachtenden Organismus im Blut nachzuweisen ist.

Gegenüber den Anschauungen Councilman's über die Bedeutung der Halbmonde führe ich eine Stelle aus der Arbeit von Albert Plehn »Beiträge zur Kenntniss von Verlauf und Behandlung der tropischen Malaria in Kamerun 1896« an. »Die als Erreger der ‚chronischen Malaria' vielfach angesehenen sogenannten Halbmondformen bildeten in Kamerun einen ganz inconstanten Befund. Oft vergingen Reihen von Monaten wo man sie trotz regelmässiger Blutuntersuchung niemals antraf. Sie stellen nach meinen Beobachtungen höchstwahrscheinlich eine inactive Form der Malariaparasiten dar. Ich habe diese Gebilde durch viele Tage, selbst Wochen, nachdem die Anfälle überwunden waren, bei völligem subjectiven Wohlbefinden im Blut gefunden, ohne deshalb Chinin zu geben, und der Zufall wollte es, dass diese Patienten besonders lange von Recidiven frei blieben. Einigemale fand ich ausgebildete Halbmonde in Leukocyten eingeschlossen; das zeigt den Weg an, auf welchem der

Organismus sich dieser Gäste entledigen dürfte.« Also auch hierin differirt dieser Forscher mit den Beobachtungen von Councilman.

Noch auf ein anderes Organ müssen wir hier hinweisen, welches in Fällen von schwerer Malaria eingreifend alterirt wird, das Gehirn, dessen in ausgesprochenem Coma sich documentirende Functionsstörung in dem Krankheitsbild der perniciösen Wechselfieberanfälle vielfach ein so hervorstechendes und bedeutungsvolles Symptom bildet, dass die Gruppe der betreffenden prognostisch ungünstigen Fälle unter der Sonderbezeichnung der »Febris intermittens continua« zusammengefasst wird. Man war früher geneigt, den comatösen Zustand der Wirkung der hohen Fiebertemperatur, vor Allem aber der Erfüllung der Gehirncapillaren mit Pigment, der sogenannten Melanämie, einem Folgezustand der perniciösen Malaria, zuzuschreiben, eine Erklärung, welche sich indessen gegenwärtig in keiner Weise mehr aufrecht erhalten lässt, da die mikroskopische Untersuchung des Gehirns in manchen ganz charakteristischen Fällen von Febris comatosa die vermuthete Ansammlung von Malariapigment in den Gehirncapillaren ganz vermissen liess. Seitdem die Ptomaine und Toxine als Producte des Mikrobenstoffwechsels erkannt und darunter auch solche mit deletärer Wirkungsfähigkeit auf das Centralnervensystem herausgefunden worden sind, hat man auch daran gedacht, dass das Malariacoma auf die Einwirkung eines muthmasslich von den Malariamikrobien producirten Malariatoxines zurückzuführen ist. Seitdem jedoch Marchiafava und Celli den Nachweis erbracht haben, dass bei der Febris comatosa die Gehirncapillaren ganz constant mit jungen endoglobulären Plasmodienformen dicht erfüllt sind, haben wir nicht mehr nöthig, ein hypothetisches Malariatoxin zur Erklärung des Malariacoma in Anspruch zu nehmen, sondern die massenhafte Gegenwart der parasitischen Elemente in den Blutgefässen des Gehirns, welche der Blutbewegung ein bedeutendes mechanisches Hemmniss bereiten und durch Beschlagnahme und Zerstörung des Oxyhämoglobins der rothen Blutzellen die Gewebsathmung beeinträchtigen, das Gehirn des, seine Thätigkeit wesentlich anregenden Sauerstoffes berauben müssen, genügt wohl hinlänglich, die Erscheinungen des Gehirntorpors, das »Coma« zu erklären. Die Beobachtungen Marchiafava's und Celli's lehren zugleich in klarster Weise, dass die früher als Ursache des Malariacoma angeschuldigte Anwesenheit von Melanin in den Gehirnarterien gänzlich irrelevant für die in Rede stehende Störung der Gehirnthätigkeit ist, denn letztere tritt in den nicht seltenen Fällen, in denen die Melaninbildung aus den degenerirenden Erythrocyten gänzlich ausbleibt, und mithin die endoglobulären Plasmodien in den Gehirngefässen völlig pigmentfrei sind, mit derselben Schwere auf, wie in den Fällen, in denen jene Plasmodien den reichlichsten Pigmentgehalt aufweisen

Behandlung.

Die Behandlung des Intermittens- und Malariamilztumors fällt mit derjenigen der Grundkrankheit zusammen; diese verdient die erste und wesentlichste Berücksichtigung. Vor Allem kommt hier der Ortswechsel und der Aufenthalt in einer gesunden, fieberfreien, womöglich hochgelegenen und trockenen Gegend in Frage. Die Entfernung aus der mit dem Miasma des Wechselfiebers geschwängerten Gegend ist erste Bedingung zur Heilung, die oft allein schon zum Ziele führt. In therapeutischer Beziehung nimmt die China und ihre Präparate, besonders das salzsaure Chinin, unbedingt den ersten Rang ein, nur muss die Anwendung dieses Mittels consequent und so lange fortgesetzt werden, bis die Milzvergrösserung vollkommen verschwunden ist. Nur sehr grosse Milzgeschwülste mit weitgediehener Kachexie widerstehen dieser, so wie jeder anderen Medication. Das Chinin kann bei vorhandener Anämie und ungeschwächten Digestionsorganen vortheilhaft mit Eisenpräparaten verbunden werden; in anderen Fällen, in denen das Chinin allein lange keine Wirkung zeigt, führt oft eine Verbindung desselben mit Arsen in steigender Gabe des letzteren schnell zum Ziele. Die von vielen Seiten gegen das Chinin erhobenen Bedenken sind wohl durch die Erfahrung hinlänglich widerlegt. Nur in den Fällen, in denen das genannte Mittel zu keinem Resultat führt, oder seiner Anwendung eine unüberwindliche Idiosynkrasie im Wege steht, ist der Gebrauch namentlich des Eisens, so des Jodeisens, indicirt und häufig von günstigem Erfolg begleitet. Auch bei gleichzeitig vorhandener Chlorose, Drüsenanschwellungen, Menstruationsanomalien findet es seine Indication.

Unterstützt und abgekürzt wird die Behandlung durch Bäder, den Gebrauch der eisenhältigen, alkalischen und jodhältigen Mineralwässer, Bäder und Moorbäder (Karlsbad, Kissingen, Marienbad, Homburg, Franzensbad, Pyrmont, Kreuznach). — Massage, Douche und Elektricität sind zwar von verschiedenen Seiten empfohlen worden, jedoch ist der Werth derselben höchst zweifelhaft.

Was die Behandlung der ganz schweren perniciösen Malariafieber und der gefürchtetsten aller Complicationen der Malaria, des sogenannten »Schwarzwasserfiebers«, anbetrifft, so geben namentlich die Erfahrungen der deutschen Aerzte im deutschen Schutzgebiet von Afrika einige Anhaltspunkte. Ich folge den Auseinandersetzungen von A. Plehn: Während an der afrikanischen Westküste die deutschen Aerzte die letztgenannte Krankheit mit sehr vorsichtigen kleinen Chinindosen behandeln, verabreicht man in Ostafrika noch immer nach Steudel 8—10 g pro die und lässt Gaben von 5—6 g wochenlang fortgebrauchen.

In Kamerun zeigte sich gewöhnlich ein Unterschied zwischen dem Verlauf der »Erstlingsfieber« und dem der späteren Recidive. Erstere treten häufig zunächst als Continua oder Remittens auf und können sich viele Tage lang so hinschleppen, wenn das Specificum nicht ausreichend angewendet wird. Aber auch gegen das Chinin zeigen diese Formen ungewöhnliche Widerstandskraft, und zuweilen müssen $1\frac{1}{2}$ oder 2 g Chinin pro dosi et die durch mehrere Tage gebraucht werden, bevor die Temperatur dauernd zur Norm zurückkehrt. Grössere und öfter wiederholte Gaben führten nicht rascher zum Ziel, während dadurch die subjectiven Beschwerden und die Gefahren eines Collaps sich vermehren.

Von ausserordentlich günstiger Wirkung sind bei einer Continua mit hohen Temperaturen kühle Bäder; bei einer Remittens Schwitzbäder zur Zeit der Remission, wenn die Schweisssecretion zu wünschen übrig lässt. Zur subjectiven Erleichterung bei heftiger Cephalea und Gliederschmerzen empfiehlt sich das Antipyrin und Phenacetin. Auch reichliche Morphiuminjectionen bis 0·02 g leisten Günstiges bei unstillbarem Erbrechen und der oft so quälenden Unruhe und Dyspnoe im Beginn des Anfalles.

Doch das einzige Heilmittel ist und bleibt das Chinin. In Westafrika gilt es als besonders bedenklich, dasselbe während oder unmittelbar vor dem Fieberanfall zu geben, vielmehr warte man immer den Fieberanfall ab, wenn es sich um Intermittens handelt. Auch darf nicht übersehen werden, dass Derjenige, welcher sofort Chinin nimmt, wenn er einen Fieberanfall nahen fühlt, der zweiten der dort typischen beiden Fieberattaquen vorbeugt.

Sehr warnt Plehn davor, bei einer Continua etwa das Herabgehen des Fiebers erwarten zu wollen, bevor man zum Chinin greift. Dann kann es leicht zu spät werden. Plehn gibt unter allen Umständen $1\frac{1}{2}$—2 g Chinin, wenn eine Continua mit hohen Temperaturen (39—40°) zweimal 24 Stunden gedauert hat. Um der Resorption in diesen schweren Fällen sicher zu sein, gibt er das Chinin subcutan. Nach 24 Stunden gibt er eine zweite und nach gleichem Intervall eventuell noch eine dritte gleich grosse Dosis subcutan. In seltenen Fällen fiel die Temperatur kritisch und dauernd, öfter wandelte sich die Continua vorher zur Intermittens um, und es bedurfte noch einiger weiterer Chiningaben, um definitive Entfieberung zu bewirken. Die Plasmodien, welche man anfangs in allen Stadien der im peripheren Blut verfolgbaren Entwicklung antrifft, verschwinden häufig schon vorher aus der Circulation.

Es ist keine Frage, dass solche hartnäckigen Fälle dazu herausfordern, es mit ganz grossen Chinindosen zu versuchen. Einmal ist zu fürchten, dass dieselben bei Schwerkranken Herzschwäche hervorrufen, dann aber hat sich das Verfahren einer gewissermassen fractionirten

Sterilisation des Körpers mit mässigen, täglich wiederholten Chiningaben als ausreichend erwiesen.

Wenn es sich, wie gewöhnlich, um Intermittens oder die schon sehr viel seltenere Remittens handelt, empfiehlt es sich, das Chinin zu 1—1 $^1/_2$ g während des Temperaturabfalles zu reichen. Zu dieser Zeit finden sich im Blut der Malariakranken in Kamerun zwei Generationen von Parasiten in zwei verschiedenen Entwicklungsphasen neben einander. Die jüngere, welche als allerkleinste endoglobuläre Ringelchen von etwa $^1/_{25}$—$^1/_{15}$ der Grösse eines rothen Blutkörperchens erscheint, wird durch das Chinin getödtet und verschwindet wenige Stunden, nachdem das Chinin zur vollen Wirkung gelangte, aus dem Blut. Die zweite Generation hat meist die Mitte ihrer Entwicklung erreicht oder überschritten, je nach der Nähe des kommenden Anfalls. Die Plasmodien haben demnach $^1/_8$—$^1/_4$ der Grösse eines Erythrocyten und führen bereits Pigment, oder auch nicht. Ihr Wachsthum und ihre Sporulation werden zu dieser Zeit durch eine Gabe von 3 g Chinin nicht mehr aufgehalten, wenn auch gewöhnlich schon durch die üblichen 1—1 $^1/_2$ g um einige Stunden verzögert. Der entsprechende Fieberanfall pflegt nachher durchaus von der gleichen Schwere zu sein, wie der erste. Es hat also gar keinen Zweck, den Kranken in der Zeit relativen Wohlbefindens nach dem ersten Anfall, wo er vielleicht sich behaglich fühlt, mit weiteren Chinindosen zu behelligen. Das zweite Fieber kommt doch! Wird aber gegen das Ende desselben eine weitere Chinindosis von 1—1 $^1/_2$ g verabfolgt, dann tödtet diese auch die Jugendformen, in welche die zweite Generation sich auflöst, und der Kranke bleibt fieberfrei, ohne weiter Chinin zu erhalten. Oft ist er selbst nach schweren Attaquen am vierten bis fünften Tage arbeitsfähig, — bis das nächste Recidiv kommt.

Die Untersuchung des frischen Malariablutes nach F. Plehn.

Die Untersuchung des Malariablutes geschieht am besten nach F. Plehn's Vorschlag in einer Einbettung des Blutes in flüssigem Paraffin. Ein gewöhnlicher Objectträger wird mit einem etwa die Breite eines Deckgläschens im Durchmesser haltenden flachen Ring von Spirituslack versehen. Es wird dann das Deckglas mit einem Tropfen flüssigen Paraffins beschickt, ein zweiter Tropfen Paraffin wird auf die Mitte der Objectträgerhöhlung gethan. Der zu untersuchende Blutstropfen wird schnell auf dem Paraffintropfen des Deckgläschens aufgefangen und durch Ueberdecken der paraffinbedeckten Objectträgerhöhlung zwischen den beiden Paraffintropfen in dünner Schicht vertheilt. Die Untersuchung der lebenden Parasiten geschieht im Heizkasten bei Körpertemperatur.

Zum Fixiren der später zu färbenden Präparate bedient man sich mit Erfolg des Alkohols. Zur Noth genügt auch das Erhitzen über der Spiritusflamme. Zur Färbung der Blutkörper und Malariaparasiten dient zweckmässig die folgende Lösung (F. Plehn):

Concentrirte wässerige Methylenblaulösung 60
$^1/_2$ $^0/_0$ige Eosinlösung in 75$^0/_0$igem Alkohol 20
Destillirtes Wasser 40
Adde 12 Tropfen 20$^0/_0$iger Kalilauge.

Im Alkohol bleiben die Präparate 3—5 Minuten; von dort werden sie unmittelbar in die Eosin-Methylenblaulösung eingebracht. In dieser werden sie 5—6 Minuten gehalten. Die Untersuchung frischen Blutes im Heizkasten hat stets mit dem Studium gefärbter Präparate Hand in Hand zu gehen. Die mikroskopischen Befunde variiren nach der Art der Malaria. Das einfachste Bild bietet der einheimische Tertiananfall dar. Untersucht man das Blut eines solchen 2—3 Stunden nach Abfall des Fiebers frisch, so sieht man eine reichliche Anzahl kleinster, wenig lichtbrechender, blasser Körperchen von nicht ganz scharfer Contour, die sich ziemlich schnell im Blutplasma bewegen. Die Blutkörperchen in ihrer Nähe zeigen leicht hin- und herpendelnde Mitbewegungen. Bei genauester Einstellung und passender Blendenwahl kann man ferner kleinste, dunkle Pünktchen erkennen, die in lebhaftester Beweglichkeit um den Organismus herumtanzen. Durch feinste, etwas stärker als das Blutplasma lichtbrechende Fäden erscheinen sie mit dem Parasitenkörper verbunden. Die Fäden sind umso deutlicher zu erkennen, je geringer die Beweglichkeit der grossen Körperchen im Präparat ist.

Die Deutung des Befundes bringt die Untersuchung des gefärbten Präparates. Die Fäden erkennt man als gleich den Malariaparasiten blau gefärbte Geisselfäden von äusserster Feinheit, die drei- bis sechsmal so lang als breit sind. In ihrem Verlaufe finden sich zwei bis fünf intensiv dunkle, knötchenförmige Anschwellungen, die im lebenden Blute als um den Parasiten herumlaufende Körnchen imponiren. Die Zahl der Geisselfäden des einzelnen Parasiten beträgt bis drei.

Die Parasiten findet man als endoglobuläre und ektoglobuläre. Der endoglobuläre Parasit fällt durch die intensiv blaue Färbung seiner Randzone und durch seine siegelringähnliche Form stark auf. Er ist in dem hellrosa gefärbten Blutkörperchen meist etwas excentrisch gelegen. Die Geisselfäden sind an ihnen schwer oder gar nicht zu erkennen.

Die Umwandlungen, die das Malariaplasmodium bei der Tertiana bis zum Morgen des ersten fieberfreien Tages und weiterhin erfährt, beschreibt F. Plehn (Aetiologische und klinische Malariastudien, 1890, Seite 15) so: »Die Parasiten sind zum grössten Theile in die Blutscheiben eingedrungen und erheblich bis etwa zur halben Grösse des Blutkörpers

gewachsen. Ihr Zellleib ist reichlich mit glänzenden, dunklen, braunrothen, stark lichtbrechenden Körnchen und Stäbchen angefüllt, welche durch die intensive Plasmabewegung im Innern äusserst lebhaft in demselben hin- und hergeworfen werden, während die Locomotion der Parasiten selbst eine erheblich trägere geworden ist. Während in den lebenden Parasiten nur eine sehr geringe Differenzirung der Randzone gegen die Innenzone bemerkbar ist, tritt eine solche bei der Untersuchung des gefärbten Präparates in Gestalt einer erheblich grösseren Verwandtschaft der Randzone zu den Farblösungen deutlich hervor. Die Pigmentkörner liegen grösstentheils, aber nicht ausschliesslich, in der Randzone. Im Laufe des Tages und der folgenden Nacht wird, während der Parasit wächst und seine Pigmentirung zunimmt, der befallene Blutkörper parallel der Pigmententwickelung im Parasitenleibe blasser und blasser, bis er schliesslich als kaum sichtbare Randzone den Contour desselben allseitig umgibt. Er hat seine völlige Reife erlangt und imponirt nun als ein etwa die Grösse eines rothen Blutkörpers haltender blasser Protoplasmaklumpen, welcher träge im Gesichtsfelde sich umherbewegt. In seinem Innern bemerkt man zwei ziemlich scharf contourirte helle Flecken, die sich im gefärbten Präparat ebenfalls deutlich abheben und 3 — 4 dunkle Pünktchen erkennen lassen. In diesem Zustande verharrt der Parasit bis zur Auskeimung, die bei der typischen Tertiana in 48stündigen Intervallen erfolgt.« Auf eine Reihe ganz charakteristischer Veränderungen stösst man, wenn man Malariablut zur Zeit des sich vorbereitenden Anfalles untersucht. Neben einer Anzahl halb oder fast ganz ausgewachsener, durch das gleich lebhafte Spiel der Geisselknötchen und Pigmentkörnchen an einen durcheinanderwirbelnden Mückenschwarm erinnernder Parasiten bemerkt man gewisse Parasitenformen, die durch die differente, einer groben Körnung ähnlichen Differenzirung der Lichtbrechung im Innern der Protoplasmakörper auffallen. Der Befund ist als Theilungsvorgang (F. Plehn) zu deuten. Stellt man einen solchen Parasiten in die Mitte des Gesichtsfeldes ein (zweckmässig erhöht man zugleich die Temperatur des Heizkastens auf 40 — 41° C. für die durchschnittliche Dauer des Intermittensanfalles), so kann man folgende Vorgänge verfolgen: nach etwa 1½stündiger Beobachtung wird die Bewegung der Pigmentkörner immer lebhafter. Gleichzeitig mit der Zunahme der Körnchenbewegung prägt sich die Differenzirung in der Lichtbrechung des Protoplasmas im Leibe des Parasiten immer deutlicher aus. Man kann, während die Pigmentkörnchen nach einem mehrfachen Wechsel in der Anordnung haufenförmig nach der Aussenseite des Organismus gedrängt werden, im Innern eine Menge heller, stark lichtbrechender, und allmälig mit immer deutlicherem ovalem Contour sich umgebender Körperchen wahrnehmen. Die einzelnen Körperchen werden durch eine

schwächer lichtbrechende, feinkörnige Zwischensubstanz (Protoplasmamasse) zusammengehalten. Bald darauf tritt der Pigmentkörnerhaufen ganz aus dem Kranze heller, ovaler Körperchen heraus.

Das Protoplasma wird unkenntlich, und die ovalen Körperchen (Sporen) stieben nach allen Richtungen auseinander und vertheilen sich im Blutplasma (Plehn). Gefärbt erscheint die Spore oval oder eiförmig mit ungefärbter Innensubstanz und stärker gefärbten Polen. Zuweilen sind sehr feine Geisselfäden nachweisbar.

Den schweren atypischen Malariaformen, besonders tropischen, sind Parasiten von Halbmond- und Spindelform und solche von Siege ringform eigen. Die ersteren präsentiren sich im Blutpräparate als ovale und halbmondförmige, mehr oder weniger stark gebogene Körperchen von hyalinem Aussehen, mit theilweise etwas verdickten Enden. Die Randzone zeigt deutlich doppelten Contour, im Centrum liegt gewöhnlich eine Menge dunkler Pigmentkörnchen. Zu den Farbstoffen haben die Pole eine viel grössere Verwandtschaft als die centrale Zone. Letztere nimmt die Farbstoffe weniger und ungleichmässig an. Meistentheils liegen die Parasiten dem Rande eines Blutkörpers an. Die Siegelringformen fallen durch ihre verhältnissmässige Kleinheit auf.

Wichtig ist A. Plehn's (Arbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte XIII, 1, 1896) in Kamerun gemachte Beobachtung, dass bei sehr schweren remittirenden und den hämoglobinurischen Formen der Befund im gefärbten Trockenpräparat sehr oft negativ ist. Erst die Untersuchung des frischen Präparates ist nöthig, um durch Auffindung von beweglichen unpigmentirten amöboiden Organismen die Diagnose zu sichern.

Ueber die pathologische Anatomie der Milztumoren be Malaria und Schwarzwasserfieber (Blackwater-fever, Fièvre bilieuse hématurique) haben die wissenschaftlichen Studien in den deutschen Schutzgebieten in den letzten Jahren neue Aufschlüsse gegeben. E. Steudel (die perniciöse Malaria in Deutsch-Ostafrika, 1894) hat drei Sectionen von Schwarzwasserfieberleichen gemacht. Ueber den Milzbefund berichtet er:

Fall I. Unterofficier in der kaiserlichen Schutztruppe; am 30. November 1891 ins Lazareth aufgenommen. Patient, seit $1^3/_4$ Jahren in Afrika, bekam schon in den ersten Wochen in Daressalam, später häufig in Mikindani Fieber, zweimal mit Bewusstlosigkeit. Seit 26. September in Bagamoyo stationirt. Am 28. November unwohl und nicht dienstfähig, am 30. Früh Erbrechen, Temperatur 40·0°. Dabei Puls klein, frequent. Sensorium nicht ganz klar; keine Herzgeräusche. 1. December: Fieber nach Chinin gefallen, leichte Unbesinnlichkeit, Conjunctiva etwas gelb. 2. December: Temperatur 37·0—38·0, Abends 38·4°. 3. December: Viel Blut im Urin. Temperatur Morgens 37·2, Abends 38·6°. 4. December: Leber und Milz entschieden vergrössert. Urin ohne Blut. 5. December: Leberdämpfung nicht vergrössert,

Milzdämpfung percutirbar in Grösse von 16 cm Länge und 9 cm Breite. Mittags plötzliches Steigen der Temperatur auf 40°. 6. December: Nachmittags neuer Anfall. Galliges Erbrechen. Abendtemperatur 39·5°. 7. December: Kein Blut im Urin. Puls sehr frequent und klein. Temperatur 37·6—39·8°. 8. December: Nachts viel Erbrechen, Collaps, Tod.

Section 20 Stunden post mortem. Stellenweise leichte Fäulnisserscheinungen in inneren Organen. Sämmtliche Organe, auch die weissen Thromben im Herzen, ikterisch gefärbt. Das Herz ist gross, mit weiten Höhlen, schlaffen Wänden, Musculatur blass, gelblich verfärbt. An den Aortenklappen theils am Rande, theils am Ansatze kleine Blutpunkte im Gewebe. Lungen blutarm, lufthältig. Linke Niere klein, blutarm, blassgelbe Färbung, rechte Niere grösser, bedeutend mehr Blut enthaltend, nirgends hämorrhagische oder embolische Herde. Kapsel leicht abzuziehen. Milz sehr gross, 19 cm lang, $13\frac{1}{2}$ cm breit und 7 cm dick. Kapsel an einer Stelle am Zwerchfell adhärent, sonst glatt; Parenchym ziemlich derb, dunkelroth gefärbt, wie venöses Blut. Bindegewebsstroma makroskopisch nicht erkennbar. Leber nicht gross, in der Dicke verkleinert, während die Breite vom rechten zum linken Leberrande eine grosse ist, diese beträgt 28 cm, von vorn nach hinten 18 cm, Dicke 6 cm. Die Oberfläche der Leber ist glatt, die Farbe blassgelb, Parenchym blutarm, die einzelnen Acini treten auf der Zeichnung deutlich hervor, nicht nur in der Farbe markirt, sondern deutlich erhaben; es macht den Eindruck, als ob die Parenchymzellen geschwunden seien, so dass das gefässführende Bindegewebe hervortritt. Magen und Därme nichts Abnormes.

Fall II. Officier der Schutztruppe. Vier Jahre (mit Unterbrechungen) in Afrika; zuvor ausser leichten Malariaanfällen zweimal perniciöse Malaria mit blutigem Urin. Letzte Erkrankung bricht im Anschlusse an einen Alkoholexcess aus. Dauer der schweren Erkrankung (wiederholte Hämaturie und häufiges Erbrechen, mehrfach drohende Collapserscheinungen) 15 Tage. Trotz sehr starken Fettpolsters des Kranken war intra vitam die Milz leicht abzutasten. Sie reichte bis zum Nabel. Die Section ergab: Die Milz ist kolossal; Länge 26 cm, Breite 15 cm, Dicke $6\frac{1}{2}$ cm. Sie ist breiweich, dunkelschwarzroth. Beim Zerschneiden zerfliesst sie, so dass es Schwierigkeiten macht, ein Stückchen zum Härten abzutrennen. Die Kapsel ist stellenweise mit den umgebenden Organen verwachsen, sonst glatt.

Fall III. Unterofficier in der Schutztruppe, Fünf Vierteljahre in Deutsch-ostafrika. 4.—10. April 1893 remittirende Malaria. Später auffallend anämisch, bekam wiederholt leichtes Fieber. Anfangs März nahm der Patient an einer Expedition im Gebiete der Küstenregion theil. Wegen der gerade bestehenden Regenzeit viel Wasser und starke Durchfeuchtung des Bodens. Wiederholte leichte Malariaanfälle. Am 22. April wieder Fieber und starke Schmerzen in beiden Nierengegenden; seit dem 24. April blutiger Urin, der seit drei Tagen eine dunkelkaffeebraune Farbe angenommen hat. Seit dem 24 April starker Kräfteverfall und Gelbfärbung der Haut, unstillbares Erbrechen, besonders nach jeder Nahrungsaufnahme. Bei der Aufnahme ins Lazareth am 29. April äusserst verfallenes Aussehen, leicht ikterische Hautfärbung, Schleimhäute äusserst blass. Unruhe, abwechselnd mit Halbschlaf. Grosse Apathie, Milzvergrösserung nicht nachweisbar, eingezogener Bauch, keine Druckempfindlichkeit. Anämische Herzgeräusche. Puls ziemlich kräftig, circa 120, regelmässig. In der Nacht fällt Patient in tiefen Schlaf, der gegen Morgen ohnmachtähnlich wird. Sehr vehemente, beinahe krampfhafte

Athmung, 24 in der Minute. Puls wird langsam und schwach. Exitus. Section $3\frac{1}{2}$ Stunden post mortem. Milz nur wenig vergrössert, sehr resistent. Kapsel straff gespannt und stark, aber glatt und ohne Verdickung. Länge der Milz 14 cm, Breite 9·5 cm, Dicke 4·5 cm. Gewicht 330 g. Auf dem Durchschnitte sind die Follikel als grosse hellere Punkte leicht erkennbar. Die Milzsubstanz ist derb, nur wenig Milzsaft lässt sich abstreichen.

Der chronische Milztumor.

Gegenüber den nur kurze Zeit bestehenden Volumszunahmen der Milz, welche das Wesen der acuten Milztumoren bedingen, bezeichnen wir als chronische Milztumoren diejenigen, die während längerer Zeit oder während des ganzen Lebens fortbestehen. Bald entwickeln sich dieselben aus acuten Milztumoren, bald bilden sie sich von vornherein als chronische Milzvergrösserungen heraus. Da die Milz ganz selbstständig nur in den allerseltensten Fällen erkrankt, vielmehr überwiegend häufig im Verlauf anderer Erkrankungen, so wird es lediglich von der Natur der Grundkrankheit abhängen, ob der chronische Milztumor allmälig sich aus einem acuten herausbildet, oder von vornherein als solcher sich entwickelt. Den ersteren Fall treffen wir überhaupt nur selten, und zwar bei acuten Infectionskrankheiten an, bei denen zuweilen die Milz aus dem acuten Schwellungszustand allmälig in den chronischen übergeht, so bei Typhus, Recurrens und Intermittens; doch ist die Frage, ob nicht dabei noch anderweitige pathologische Processe, wie Veränderungen des Blutes, eine prädisponirende Rolle spielen. Eine ganz eigenartige Stellung nimmt die Intermittens ein, bei welcher die Milz nicht nur im Verlauf der einzelnen Attaquen und Recidive anschwillt, sondern auch sehr häufig nach abgelaufener Krankheit, d. h. soweit dieselbe in Fieberparoxysmen zum Ausdruck gelangt, in einen Zustand chronischer Induration übergeht. Damit ist aber ist die Aetiologie der Intermittensmilz noch nicht erschöpft: denn einmal finden wir in Fiebergegenden Milztumoren bei Individuen, welche niemals manifeste Aeusserungen der Krankheit gehabt haben, und ferner gibt es Landstriche, namentlich in den Tropen, in denen die grosse Mehrzahl der Einwohner, Eingeborene und Zugezogene, an chronischem Milztumor leiden.

Die von vornherein als chronische Milztumoren auftretenden Fälle sind nun äusserst mannigfaltiger und vielseitiger Provenienz; vor Allem stellen die Stauungsursachen, chronische Infectionskrankheiten und Erkrankungen des Blutes das bei weitem grösste Contingent. Unter den

Grundkrankheiten, welche mit Vorliebe die Entstehung eines von vornherein chronischen Milztumors begünstigen, wären anzuführen von den chronischen Infectionskrankheiten: Syphilis, Lepra, Rachitis, Tuberculose und Scrophulose; von den Blutkrankheiten: Leukämie, Pseudoleukämie, Scorbut, Melanämie und Amyloiddegeneration; von den durch Stauung bedingten Milzerkrankungen vorzugsweise die Lebercirrhose.

Bei dieser Verschiedenheit der ätiologischen Ursachen und der weiteren Verschiedenheit der anatomischen Veränderungen und endlich auch der klinischen Erscheinungen empfiehlt es sich, die Hauptrepräsentanten der chronischen Milztumoren gesondert zu betrachten. Wir beginnen mit der sogenannten Stauungsmilz.

Die Stauungsmilz.

Aetiologie.

Die Stauungsmilz findet sich lediglich bei Circulationshindernissen, besonders im Gebiete der Pfortader; chronische Verschliessung derselben, Lebercirrhose, doch auch chronische Lungenkrankheiten und Affectionen des Herzens durch Rückstauung von letzterem aus geben dazu die Veranlassung. Der Grad der Schwellung ist gewöhnlich ein mässiger, doch kann trotz langdauernder Circulationsstörungen auch jede Vergrösserung fehlen, so namentlich bei Kindern und Greisen, sowie bei starker Verdickung und Verkalkung der Milzkapsel.

Betrachten wir die Ursachen genauer, so begegnen wir zunächst den Behinderungen im Pfortadersystem. Die Vena lienalis ergiesst ihr Blut bekanntlich in die Pfortader, deren eine Hauptwurzel sie darstellt. Es ist für den schliesslichen Effect dabei gleichgiltig, ob die Behinderung den Querschnitt sämmtlicher, sich innerhalb der Leber verzweigender Aestchen der Pfortader trifft, oder den Stamm selbst. Daher treffen wir dieselbe Stauung in der Milz bei der Lebercirrhose, wo sie in 50—75% aller Fälle vorkommt, wie bei der chronischen Pfortaderthrombose. Ferner wären von hieher gehörigen Erkrankungen zu erwähnen die Lebersyphilis, wobei die Bindegewebswucherung von der Capsula Glissonii ausgeht, sich entlang den Pfortaderästchen hinzieht und schliesslich zu einer hochgradigen Verengerung der Venae interstitiales innerhalb der Leber führt; dazu kommt die Verengerung der Gefässe, welche von der Intima ausgeht und auf der syphilitischen Zellenneubildung des Endothels beruht, wodurch die Lichtung der kleinen Pfortaderäste noch mehr eingeschränkt wird. Am intensivsten wirken directe Compressionen des Pfortaderstammes durch

geschwollene Lymphdrüsen, Neoplasmen, Gummata und chronische Peritonealverdickungen, welche zu fibrocartilaginösen Platten führen, die die Pfortader ringförmig umfassen und durch den Zug des schrumpfenden Bindegewebes mehr und mehr bis zur völligen Impermeabilität verengen können. Ich habe zweimal während des Lebens an der unteren Fläche der Leber, welche ich durch Aufrichtung der Art, dass die untere Fläche des Organs beim Liegen der Kranken nach vorn sah, deutlichst abtasten konnte, apfelgrosse, deutlich gedellte Gummata als Ursache der Pfortadercompression und damit der Milzschwellung nachweisen können; die Autopsie verificirte die während des Lebens gestellte Diagnose. Im anderen Falle erleichterte die Schlaffheit der Organe, welche unmittelbar nach der Punction des sehr bedeutenden Ascites (261) eintrat, die Untersuchung wesentlich.

Da sich die Pfortader in die Vena cava inferior ergiesst, so werden alle Ursachen, welche auf die letztere comprimirend wirken, ebenfalls zur Rückstauung in der Pfortader und damit zur Stauung in der Milzvene führen. Auch hier sind vorzugsweise Neubildungen zu nennen, die unterhalb oder oberhalb des Zwerchfells den Stamm der unteren Hohlvene comprimiren. Ich sah solche Compression der unteren Hohlvene oberhalb des Diaphragma durch Aortenaneurysmen.

Mehr allmälig, aber ebenso intensiv wirken diejenigen Stauungen in der unteren Hohlvene, welche bedingt werden durch Dilatationen des rechten Vorhofes. Bei jeder Ueberfüllung und Stauung in letzterem muss sich die Rückwirkung auf die Pfortader und weiter auf deren Wurzeln fühlbar machen und sich in einer Milzstauung äussern. Derartigen Processen begegnen wir zunächst bei Klappen- und Muskelerkrankungen des Herzens; bei ersteren umso stärker, je näher die erkrankten Klappen dem rechten Vorhof gelegen sind, der Intensität nach also am meisten bei den angeborenen Klappenfehlern am Ostium venosum dextr., dann an den Pulmonalklappen, weiter an der Mitralis und am wenigsten und seltensten bei den Aortenklappen. Wir treffen daher Stauungen der Milz, sowie der anderen Organe (Leber, Nieren etc.) bei Klappenfehlern, bei denen es noch nicht zur Compensation gekommen, oder diese bereits gestört ist. Bei vollständiger Compensation schwindet der Milztumor sehr häufig.

Ausser den Klappenfehlern und den Insufficienzen des Herzmuskels wären als letzte Ursache der Stauungsmilz noch Lungenkrankheiten zu erwähnen, bei denen die Circulation in den Lungen gestört ist, entweder durch Erkrankungen, die in der Lunge selbst ihren Sitz haben, wie z. B. interstitielle Pneumonie, Emphysem u. A., oder Mitralfehler, bei denen das Lungenvenenblut nicht genügend sich entleeren kann. Ich fand einmal als Ursache der Stauung im rechten Herzen und damit der

Stauungsmilz eine vollständige Austapezirung des Stammes der Lungenarterie, hineinreichend in beide abgehenden Hauptäste derselben, mit lebenden Echinoccusblasen. Während das Lebens bestanden die Symptome eines complicirten Mitralfehlers. In allen diesen Fällen muss es zu einer Ueberfüllung des rechten Ventrikels und weiterhin des rechten Vorhofes kommen, so dass in letzter Instanz die untere Hohlvene und damit das Pfortadergebiet überfüllt wird. — Erwähnen will ich schliesslich noch derjenigen Stauungen. die sich in der Milz entwickeln, wenn es sich um directe Beeinträchtigung des Stammes der Vena lienalis handelt. Diese Fälle sind sehr selten und kommen nur bei Thrombose oder bei Druck von Tumoren auf den Stamm der Vene vor. In diesen Fällen entwickeln sich äusserst intensive Grade von Stauungshyperämie, die umso stärker sind, je jäher der pathologische Process einsetzte. Hiebei findet man gelegentlich auch grössere Extravasate.

Pathologische Anatomie.

Die Vergrösserung ist die Regel bei der Stauungshyperämie der Milz, doch kommt es auch vor, dass die Grösse der Milz nicht die durchschnittlichen Masse überschreitet. Sehr selten ist eine Verkleinerung des Organs. Die Vergrösserung schwankt, was ihren Grad angeht, in beträchtlichen Grenzen, jedoch findet man fast immer nur höchstens mittelgrosse Tumoren. Die Ränder der hyperämischen Stauungsmilz sind fast immer abgerundet. Das ganze Organ ist etwas gebogen. Die Consistenz der Milz ist immer vermehrt, derb, oft ganz hart. Auf dem Durchschnitt treten die Trabekel meistens sehr deutlich hervor. Die Kapsel ist häufig verdickt, anderemale gerunzelt. Die Hauptveränderung der in Folge von Stauungshyperämie indurirten Milz besteht in einer Zunahme des Bindegewebes. Betheiligt sind dabei an erster Stelle die Trabekel, sodann noch die Blutgefässwände und deren Umgebung. Die Malpighi'schen Körperchen erscheinen für das blosse Auge deutlich, stark hyperämisch. Bei alten Stauungsmilzen erscheint die Pulpa auf der Schnittfläche von einem sehr reichlichen, verdickten, weissen Maschenwerk durchzogen. Wenn man aber genau zusieht, so kann man auch mit blossem Auge um die Gefässe herum eine weisse dicke Schicht wahrnehmen. Auffallend ist es, dass die Farbe chronischer Stauungsmilzen nicht eine so dunkelrothe ist, wie man es eigentlich erwarten sollte, sondern öfters eine hellrothe. Durch diese Farbe zeichnet sich die Stauungsmilz von anderen Stauungsorganen aus, wie vor der Stauungsleber oder Stauungsniere, welche Organe eine exquisit dunkelrothe Farbe zeigen. Diese Eigenthümlichkeit der Stauungsmilz beruht, wie wir noch sehen werden, auf einer Verstärkung der Musculatur der Gefässe. Bei sehr starken Hyperämien kommt es zu Extra-

vasaten unter die Kapsel und in das Gewebe, welche punktförmig bis linsengross sind, selten über diese Grösse hinausgehen. Derartige Hämorrhagien können im Verlaufe der Krankheit mannigfach und wiederholt erfolgen, so dass man neben den Resten alter Blutungen, die an der Einlagerung von Pigment im Gewebe oder in den Zellen (pigmenthältige Zellen) oder an den blutkörperhältigen Zellen kenntlich sind, frische Extravasate antrifft.

Die pathologische Histologie der Stauungsmilz hat R. Nicolaides an in Alkohol und Müller'scher Flüssigkeit gehärteten Milzen genauer studirt (Virchow's Archiv, Bd. LXXXII). Um diese Veränderungen genau zu verstehen, muss in Kurzem auf den Zusammenhang hingewiesen werden, welcher in der Milz zwischen den Trabekeln und Gefässscheiden, sowie zwischen letzteren und den eigentlichen Maschen der Pulpa besteht.

Bekanntlich schlägt sich die Milzkapsel, welche wie ein fester Sack die Milz umhüllt, am Hilus an der Eintrittsstelle der Gefässe und Nerven nach innen um und wird so zur Gefässscheide. Sie begleitet die Verästelungen des Gefässsystems, um die arteriellen Gefässe stärker und massenhafter entwickelt, als um die venösen, bis zu ihren feinen Verzweigungen. Neben den Gefässscheiden und mit ihnen zusammenhängend kommt noch eine andere, nach einwärts gerichtete Fortsezung der fibrösen Milzhülle, nämlich ihr Trabekelsystem, vor. Die Trabekel durchziehen die Milz unter den mannigfaltigsten Theilungen nach allen Richtungen und stellen ein sehr complicirtes Gerüstsystem her. Sie setzen sich dann an die Gefässe fest und gehen in letztere, namentlich die Venen, über. Was nun das Reticulum der Pulpa anbetrifft, so weiss man, dass es in die Scheiden und Adventitien der Gefässe übergeht und um die cavernösen Venen ein Netz ringförmiger, spitzwinkelig anastomosirender, feiner Fasern als Grenze gegen den Blutstrom bildet. Endlich setzt sich das Pulpareticulum an die Trabekel an.

Bei der Stauungsmilz werden in Folge der Stauung, respective des vermehrten Blutdruckes, alle die beschriebenen Theile gereizt, und dadurch kommen jene umfangreichen Verdickungen der Trabekel und der Gefässscheiden zu Stande. Wenn man an gehärteten Stauungsmilzen Querschnitte anfertigt und diese unter dem Mikroskop untersucht, so sieht man die Gefässe und hauptsächlich die Arterien enorm verdickt. Die Verdickung betrifft wesentlich die Adventitien und die mit ihnen eng verbundenen Scheiden. Diese letzteren Theile der Gefässe bilden durch diese Verdickung eine sehr breite bindegewebige Zone, welche in das anstossende Reticulum der Pulpa übergeht. Manchmal, und besonders bei sehr alten Stauungsmilzen, sieht man ziemlich breite, bindegewebige Züge von den Gefässscheiden aus in die Pulpa hineinziehen, und zwischen den Fasern derselben Trümmer von Zellen. Die Trabekel sind enorm verdickt; da, wo man sie, sich an die Wand der Gefässe ansetzend, trifft, sieht man sie mit den verdickten Gefässscheiden eine kolossale Ver-

dickung der Gefässe bilden. Von den Trabekeln aus ziehen ebenfalls bindegewebige Züge nach der Pulpa hin.

Diese Verdickungen der Trabekel, Gefässscheiden und Adventitien findet man bald mehr, bald weniger entwickelt bei allen Stauungsmilzen, deren Derbheit von dem Grade dieser Verdickungen abhängt. Diese Veränderungen sind umso prägnanter ausgeprägt, je langsamer sich die Stauung in der Milz entwickelte.

Neben diesen Veränderungen der Trabekel und Gefässscheiden, welche hauptsächlich der Stauungsmilz ihre charakteristische Signatur aufdrücken, kommen noch gewisse Veränderungen an der Intima und Muscularis der Gefässe vor. Vorzugsweise und sehr früh werden die Arterien, und erst, wenn die Stauung lange dauert, auch die Venen ergriffen. Die Art der Alteration der Intima der Arterien unterscheidet sich insofern von derjenigen der Venen, als bei den Venen des Parenchyms blos eine oberflächliche fettige Usur zu bemerken ist, während die Intima der Arterien eine exquisite Wucherung aller bindegewebigen Schichten, d. h. eine echte Endarteritis, darbietet. Virchow hat bei Klappenfehlern des Herzens an der Intima der Lungenvenen ähnliche Veränderungen beobachtet, ebenso an der Pfortader bei Stauungszuständen der Leber. Man findet diese Veränderungen an der Intima der Venen nur dann, wenn längere Zeit hindurch ein beträchtlicher Binnendruck auf der Wand der Venen gelastet hat. — Die Muscularis der Gefässe und hauptsächlich die Ringmusculatur der Arterien hat Nikolaides verdickt gefunden und meint, dass bei langsamer Entwicklung des Leidens die Gefässmusculatur Zeit hat, sich zu verstärken und dem durch die Stauung gesetzten Hinderniss entgegenzuarbeiten. Er stellt sich damit in Widerspruch zu anderen Autoren, hauptsächlich Rindfleisch, welche geglaubt haben, diese eben erwähnte Eigenthümlichkeit der Stauungsmilz, welche darin besteht, dass die Stauungshyperämie bei ihr niemals einen so hohen Grad erreicht, wie der analoge Zustand der Leber und Niere, in Folge dessen das Organ öfters hellroth gefärbt erscheint, darin suchen zu müssen, dass eine gewisse Contractilität des Organs durch Hyperplasie der Musculatur eintrete, welche unter denselben Gesichtspunkten, d. h. als Arbeitshypertrophie, zu beurtheilen sei, wie die Hypertrophie des Herzmuskels bei Circulationsstörungen. Nikolaides' Widerspruch gründet sich hauptsächlich auf die Thatsache, dass es ihm nicht gelungen ist, in den Trabekeln der menschlichen Milz Muskelfasern anzutreffen, in Folge dessen auch eine Hypertrophie derselben nicht eintreten könne.

Es würden sich aus den mitgetheilten Thatsachen folgende Schlüsse ergeben:

Das Wesen der Stauungsmilz besteht in einer Verdickung der Trabekel und der mit ihnen zusammenhängenden Gefässscheiden.

Die Intima der Gefässe, namentlich der Arterien, erleidet sehr früh eine Induration, die der Venen erst dann, wenn die Stauung lange gedauert und ein beträchtlicher Binnendruck auf der Wand gelastet hat.

Symptomatologie und Diagnose.

Der klinische Nachweis einer Stauungsmilz ist leicht, wenn es gelingt, die Milz als vergrösserten derben Tumor unter dem Rippenbogen zu palpiren, und wenn man die Ursache für die Stauung nachweisen kann. Ersteres ist meistens der Fall; überragt das Organ nicht den Rippenrand beständig, so wird es in den meisten Fällen gelingen, den unteren Rand bei tiefer Inspiration unter dem Rippenbogen hervortreten zu fühlen. Die Consistenz ist so charakteristisch, und der untere Rand häufig so abgerundet und kolbig, dass es keine Schwierigkeiten macht, den Tumor als einen chronischen zu erkennen. Schmerz verursacht derselbe niemals, selbst kaum auf Druck; doch kann bei grösserem Umfang des Organs ein Gefühl von Schwere und Ziehen (Zerren) im linken Hypochondrium bestehen.

Bei der klinischen Untersuchung dieses Organs begegnen wir einer recht grossen Anzahl chronischer Milzschwellungen, bei denen es trotz sorgfältigster Aufnahme der Anamnese nicht gelingt, irgend eine zuverlässige Ursache zu eruiren. Mir war diese Thatsache seit vielen Jahren aufgefallen, doch erst seit den letzten fünf bis sechs Jahren habe ich darüber regelmässige Erhebungen angestellt, wobei jeder einzelne Fall meines grossen poliklinischen Materials (jährlich 5000 Kranke) auf das Vorhandensein eines Milztumors untersucht wurde. Von diesem Gesichtspunkt aus, nach welchem wir nur die durch Palpation als vergrössert nachgewiesenen Organe allein als Milztumoren anerkannten, während wir den durch Percussion festgestellten Tumoren keine entscheidende Beweiskraft beimassen, fand es sich, dass in circa 20—25% aller zur Beobachtung gelangenden Fälle, ganz unabhängig vom Lebensalter, gegenwärtiger oder früherer Beschäftigung und früheren Krankheiten, auf die jedesmal eine besondere Rücksicht genommen wurde, ein mehr oder weniger grosser Milztumor angetroffen wurde. Ich muss dabei bemerken, dass bei unserem Krankenmaterial frühere Intermittens so gut wie ganz ausgeschlossen werden konnte. Eine Ursache für dieses verhältnissmässig häufige Vorkommen chronischer Milztumoren konnte nicht aufgefunden werden, und mussten wir uns für viele Fälle begnügen, festzustellen, dass chronische Obstipationen seit vielen Jahren bestanden hatten. Dass diese Darmzustände zu chronischen Stauungen in den Darmvenen und damit zur Rückstauung in der Milz Veranlassung geben können, kann nicht geleugnet werden, jedoch bleiben wir betreffs der übrigen Fälle vollständig im Dunkeln.

Der Nachweis der Stauung und deren Ursache bietet auch nur in seltensten Fällen grössere Schwierigkeiten. Eine locale, nur auf den Stamm der Milzvene wirkende Ursache (Compression, Thrombose) werden wir dann anzunehmen berechtigt sein, wenn bei grossem Stauungstumor der Milz jedes andere klinische Symptom fehlt. In allen übrigen Fällen bildet der Milztumor nur ein einzelnes, nebensächliches Symptom in der grossen Reihe der klinischen Erscheinungen: vor Allem aber finden wir ihn nicht allein, sondern daneben die allgemeinen Symptome der Stauung, Muskatnussleber, Induration der Nieren, Cyanose der äusseren Haut und Schleimhäute, eventuell Albuminurie, hydropische Ergüsse in die Körperhöhlen und Hydrops anasarca.

Werfen wir noch einen Blick auf die einzelnen Gruppen von Stauungsursachen, so begegnen wir auch hier wieder zunächst den Pfortadererkrankungen. Diese manifestiren sich klinisch und anatomisch durch die Stauungen in den Pfortaderwurzeln. Wir finden daher neben der Stauungsmilz Darm- und Magenkatarrhe, eventuell mit Blutungen, Ascites, starke Entwicklung der äusserlich sichtbaren Bauchvenen, das sogenannte Medusenhaupt, und vor Allem die kolossalen varicösen Ausdehnungen der im unteren Abschnitt des Oesophagus gelegenen Venen, die, wie ich gezeigt habe, durch Bersten so oft plötzlichen Tod hervorrufen, den man früher stets auf Hämatemesis bezogen hat. Es gelang mir, nachzuweisen, dass in allen diesen Fällen von Lebererkrankung, die mit Beeinträchtigung der interstitiellen Venen innerhalb des Organs einhergehen (Cirrhosis, Syphilis), die sogenannte Hämatemesis, die häufig durch den profusen Blutverlust tödtlich endet, nicht auf wirkliche Magenblutung, sondern immer auf Ruptur jener Oesophagealvenen zurückzuführen ist. Der Milztumor ist dabei nicht absolut constant, findet sich aber in der Hälfte oder drei Vierteln der Fälle.

Bei directer Compression der unteren Hohlvene ober- und unterhalb des Zwerchfells durch Neoplasmen oder Aortenaneurysmen begegnen wir auch wieder der Stauungsmilz, aber ebenfalls nur als eines begleitenden Symptoms. Die Haupterscheinungen sind hier ebenfalls Ascites mit Erweiterung der sichtbaren Venen des Abdomens und meist erhebliche hydropische Anschwellung der unteren Extremitäten. Dieses Bild unterscheidet sich aber in vielfacher Hinsicht so wesentlich von dem analogen bei den Pfortadererkrankungen, dass es meist leicht ist, diese beiden auseinanderzuhalten. Während bei ersterem ein durch Hydrops ascites ausgedehnter Leib und hydropisch geschwollene, dicke Beine vorkommen, finden wir im letzteren Fall den Leib ebenfalls sehr dick, die Beine aber sehr abgemagert, ein Contrast, der prägnanter nicht gedacht werden kann. Während ferner bei Pfortadererkrankungen der neu gebildete Venenkreislauf hauptsächlich um den Nabel als Centrum herum gruppirt ist,

von dem radienförmig aus die Venen nach der Peripherie ausstrahlen, woher die Bezeichnungen des Medusenhauptes und des Circomphalos stammen, finden wir bei der Compression der Vena cava inf. hauptsächlich die seitlichen Venen, die von der Regio inguinalis nach dem Rippenbogen ziehen, enorm ausgedehnt, und zwar hauptsächlich die Venae epigastricae inf., um mit den gleichnamigen oberen in Verbindung zu treten. Das Bild der erweiterten Venen ist in beiden Fällen äusserst charakteristisch und unterscheidet sich in beiden aufs wesentlichste von einander. Dazu kommt, dass bei den Circulationsstörungen der Vena cava inf. noch Varicen der unteren Extremitäten hinzukommen, die unter Umständen äusserst hochgradig sein können, während sie bei den Behinderungen des Pfortaderkreislaufes vollständig fehlen. Gewöhnlich finden wir noch hochgradige allgemeine Cyanose der äusseren Haut und Schleimhäute (Lippen, Conjunctiven) und der unteren Nagelphalangen an Händen und Füssen nebst Albuminurie.

Sind Klappenfehler die Ursache der Stauung, so finden wir die Stauungsmilz neben den analogen Veränderungen der Leber und Nieren. Hydropische Erscheinungen, Cyanose, Albuminurie fehlen im Stadium der Compensationsstörung selten. Die höchsten Grade der Stauung finden wir bei den Klappenfehlern des rechten Herzens, die fast ausnahmslos angeboren sind und meistens mit intensiver Blausucht einhergehen. Aeusserst charakteristisch ist hier die kolbige Anschwellung der Endphalangen an Händen und Füssen. — Bei Compensationsstörungen der Herzfehler findet man nicht regelmässig, aber häufig eine Stauungsmilz. Daneben bestehen ausser den übrigen schon genannten allgemeinen Stauungssymptomen noch gelegentlich Lungenödem und Hydrothorax, vor Allem aber das gesammte Krankheitsbild der uncompensirten Herzfehler. Der Milztumor verschwindet hier, wie auch bei den Muskelinsufficienzen des Herzens, sobald es gelingt, durch Ruhe und geeignete Behandlung die Compensation wiederherzustellen. Verhältnissmässig am seltensten unter den Klappenfehlern trifft man Stauungsmilz bei Aorteninsufficienzen, die ja überhaupt sehr lange ohne jede Störung ertragen werden können. Kommt es in solchen Fällen zu einer acuten Erkrankung (z. B. Pneumonie), so kann man an dem Milztumor unter Anderem sehr deutlichen Puls wahrnehmen.

Nicht wesentlich anders gestalten sich die Verhältnisse bei denjenigen Lungen- und Brustfellerkrankungen, die Veranlassung zur Stauung geben (chronische Pneumonie, namentlich die interstitielle Form, Tuberculosis, Emphysem, Compression durch pleuritische Exsudate und Schwarten, chronische Atelektase etc.). Hier wird die Rückstauung in die Vena cava inf. hinein alle diejenigen Störungen auslösen, die schon erwähnt sind: Stauungsleber, Stauungsnieren mit Albuminurie, Stauungsmilz, hydro-

pische Erscheinungen, Cyanose, eventuell ein- oder doppelseitiger Hydrothorax.

Therapie.

Ebensowenig als die Ursachen der Stauungsmilz selbstständige sind, ebensowenig kann es die Therapie sein. Wir müssen suchen, die Ursache zu ergründen und diese fortzuschaffen. Eine Theraphie der Stauungsmilz fällt daher mit der Therapie fast sämmtlicher innerer Krankheiten zusammen. Doch seien einige Punkte besonders hervorgehoben:

Haben wir bei Compression durch Neoplasmen Verdacht auf Gummata, so werden wir eine specifische, antisyphilitische Behandlung einleiten. Liegen Circulationsstörungen vor, in Folge von Compensationsstörungen bei Klappenfehlern, so werden Digitalis, bei Herzschwäche excitirende Mittel (Moschus, Campher, Aether, Benzoe), in anderen Fällen die Nervina wie Valeriana, Bromkalium angezeigt sein. — Der Milztumor als solcher erheischt keine Behandlung, denn er schwindet von selbst, wenn es gelingt, die Circulationsstörungen, deren Folge er ist, zu beseitigen oder zu ermässigen.

Die amyloide Degeneration der Milz.

Geschichte der Amyloidmilz und ihr chemisches Verhalten.

Das Studium der amyloiden Degeneration der Milz hebt in Deutschland mit Beobachtungen Virchow's an. In seiner Denkrede auf Johannes Müller schreibt Virchow: »Im Jahre 1846, als ich Prosector im Charité-Krankenhause war, traf ich wiederholt jene pathologische Form der Milz, die ich später als Sagomilz bezeichnet habe. Lange hatte ich mich mit der Aufklärung dieser Störung beschäftigt und ich hatte nicht mehr herausgebracht, als dass an der Stelle der Milzbläschen grosse, aus homogenen Schollen bestehende Körner lagen, Andere bezweifelten, dass es sich dabei um die Follikel handle. Ich wanderte also mit einer solchen Milz zu Müller, um bei ihm, der die Milzstructur speciell untersucht hatte, sowohl Aufklärung über den follikulären Ursprung der Körner als Andeutungen über die Natur der Veränderung zu suchen. Müller kannte die Veränderung nicht. Er war selbst zweifelhaft, ob sie von den Follikeln ausging; er sagte: ‚Das ist sehr sonderbar, das müssen Sie untersuchen'. Als ich ihm auseinandersetzte, dass ich dies schon gethan hätte, dass ich aber mit dem Resultate nicht zufrieden sei, sagte er: ‚Dann müssen Sie weiter untersuchen, das wird gewiss sehr interessant sein.'

Die Deutung der Sagomilz gelang Virchow erst 1853 im Anschlusse an die Erkenntniss der Zusammensetzung der Corpora amylacea. Virchow sprach diese wie die wachsartigen Theile der Sagomilz zuerst als Colloid, dann als Albuminat, später als pflanzliche Cellulose an. Augenscheinlich waren bei der Sagomilz Sitz wesentlicher Veränderung die Malpighi'schen Follikel. »Während nämlich — so fasst Virchow (Archiv, Bd. VI, S. 269) das Ergebniss seiner ersten Beobachtungen zusammen — die ganze Milz etwas an Umfang und Festigkeit zunimmt, aber gewöhnlich gleichzeitig etwas anämisch wird, zeigt sich zuerst im äusseren Theile des Follikelinhaltes eine homogene, durchscheinende, bald ganz farblose, bald leicht graue oder gelbliche Zone, die nach und nach wächst, so dass zuletzt der ganze Follikelinhalt in ein meist nadelkopf- oder hanfkorngrosses, auf dem Durchschnitt matt gallertartig aussehendes und etwas prominentes Korn von grösserem Umfange als der frühere Follikel verwandelt wird. Mit Recht hat man diese Körner den in einer Suppe schwimmenden Sagokörnern verglichen. Am gewöhnlichsten sieht man jedoch im Innern der Gallertkörner noch ein weisses Centrum, den unveränderten Rest des Follikelinhaltes.«

Die pathologisch-anatomische Beschreibung Virchow's hat heute noch volle Giltigkeit. Interessant ist der Weg, auf dem er zu der ersten Kennzeichnung der amyloiden Entartung der Milz gelangte. »Ich betrachtete diese Körner früher«, sagt er, »als Colloide, später schien es mir aber, dass sie aus festem Albuminat beständen. Ich sah nämlich, dass sie durch Essigsäure blass wurden, und dass Kaliumeisencyanür dann einen körnigen Niederschlag hervorbrachte. Salpetersäure, namentlich heisse, macht die Körper gelb, und ein späterer Ammoniakzusatz gibt die orange, bläulichrothe Farbe der xanthoproteinsauren Salze. So lag es nahe, entweder eine fibrinöse Exsudation oder eine albuminöse Degeneration darin zu erkennen. Immerhin blieb mir die Stellung des Vorganges gegenüber den übrigen Elementardegenerationen höchst zweifelhaft. — Vor Kurzem hatte ich wieder Gelegenheit, eine solche Milz zu untersuchen und ich wurde bei genauerer Betrachtung der die sagoartigen Körner zusammensetzenden Körperchen nicht wenig an die Corpuscula amylacea des Gehirns erinnert. Freilich haben sie nicht das concentrisch gestreifte Aussehen der letzteren, aber doch dasselbe blasse, matt glänzende, scheinbar weiche Gefüge. Es sind meist rundliche oder meist eckige, der Mehrzahl nach ganz homogene Körper, grösser als die gewöhnlichen Lymphkörperchen des Follikelinhaltes und liegen dicht zusammengedrängt, pflasterförmig, so jedoch, dass namentlich bei Zusatz von Salpetersäure zwischen ihnen unveränderte Kerne deutlich werden, die einem feinen Zwischennetz anzugehören scheinen. — Als ich nun wässerige Jodsolution hinzufügte, so zeigte sich eine sehr schnell auftretende,

überraschend stark gelbrothe Färbung, wie ich sie früher nicht gesehen hatte, und als dann Schwefelsäure zugesetzt wurde, so trat alsbald eine sehr stark violette Färbung ein. Die Reaction geschah hier ungleich schneller als bei den Ependymkörperchen und es entstand bei etwas starkem Zusatz der Schwefelsäure in kurzer Zeit ein ganz dunkles braunrothes Aussehen. Nahm ich recht wenig, so zeigte sich die blaue oder violette Färbung recht deutlich.«

Meckel von Hemsbach (Alte Charité-Annalen, IV, 2, 1852) suchte entgegen der Virchow'schen Annahme zu erweisen, dass die blaue Färbung, die das pathologische Gewebe der amyloidartig degenerirten Milz auf Zusatz von Jod oder Jod und Schwefelsäure zeigt, von Cholestearin herrührt. Er zeigte auch thatsächlich, dass in der amyloid degenerirten Milz Cholestearin in beträchtlichen Mengen vorhanden ist. Virchow widerlegte aber Meckel durch den Nachweis merklicher Verschiedenheiten zwischen den Färbungen der Amyloidsubstanz und denjenigen des Cholestearins bei durchaus gleichartiger Behandlung beider Substanzen.

Die Anschauung Virchow's aber, dass das thierische Amyloid ein den vegetabilischen Kohlehydraten ähnlicher Stoff sei, wurde 1859 von Friedreich und Kekulé (Virchow's Archiv, Bd. XVI, S. 50) richtiggestellt. Sie sicherten durch die Analyse amyloid degenerirter Milzen, die in ihrer Constitution mit den Eiweisskörpern übereinstimmten, die Thatsache, dass das Amyloid eine stickstoffhältige Substanz ist. Die Amyloidsubstanz der Milz zeigt (nach Friedreich und Kekulé) das folgende Verhalten: Wasser, sowohl kaltes als warmes, lässt die Substanz anscheinend unverändert und entzieht ihr nur Spuren einer eiweissartigen Materie. Auch Alkohol und Aether bewirken keine beträchtliche Veränderung. Die mit beiden Lösungsmitteln extrahirte Substanz zeigt auf Zusatz von Jod und Schwefelsäure noch dieselbe Farbreaction. Kocht man Stückchen dieser Substanz längere Zeit mit sehr verdünnter Schwefelsäure, so löst sich dieselbe zu einer fast klaren Flüssigkeit auf, in der nur noch einzelne baumartig verästelte Bildungen ungelöst zurückbleiben. Bei mikroskopischer Untersuchung lassen sich diese als Gefässreste erkennen, deren amyloide Substanz anscheinend extrahirt ist. Die klare Lösung der amyloiden Substanz reducirt eine alkalische Kupferlösung (enthält keinen Zucker), sie ergibt aber, wenn die Reaction nach der Trommer'schen Probe angestellt wird, eine schwach violett gefärbte Flüssigkeit (ähnlich der Lösung einer eiweissartigen Materie). In verdünnter Aetzkalilösung quillt die Substanz zuerst auf, wird dann durchsichtig und löst sich endlich beim Kochen oder auch nur beim längeren Erwärmen vollständig auf; es bleiben nur die spärlichen verästelten Flocken wie bei Anwendug von Schwefelsäure ungelöst zurück. Bei

Zusatz von Säuren ergibt diese alkalische Lösung einen weissen flockigen Niederschlag, ganz wie die Lösung einer eiweisshältigen Materie.

Friedreich und Kekulé verfuhren zur genaueren Feststellung der chemischen Zusammensetzung des Milzamyloids so: Die farblosen, wachsartigen Theile der Amyloidmilz wurden sorgfältig ausgeschnitten, in feine Stückchen zertheilt und zur Entfernung des löslichen Eiweisses wiederholt mit kaltem Wasser gerieben und extrahirt. Sodann wurden sie nacheinander mit heissem Wasser, mit verdünntem und absolutem Alkohol und endlich wiederholt mit Aether ausgezogen. Da diese Lösungsmittel verhältnissmässig nur wenig extrahirt hatten, wurden alle Auszüge vereinigt und im Wasserbade zur Trockene verdampft. Der Rückstand wnrde dann mit Aether ausgezogen. Der dabei ungelöst bleibende Theil bestand wesentlich aus eiweisartigen Materien, enthielt aber ausserdem beträchtliche Mengen von Kochsalz und, wie es schien, auch etwas Leucin. Die ätherische Lösung hinterliess beim freiwilligen Verdunsten Cholestearin, zum Theil in wohlausgebildeten Krystallen und in so beträchtlicher Menge, dass es durch Umkrystallisiren vollständig weiss und rein erhalten werden konnte. Neben dem Cholestearin hinterliess die ätherische Lösung kleine Oeltropfen einer fetten Substanz, von denen einzelne nach starkem Abkühlen feine, nadelförmige Krystalle auf der Oberfläche zeigten (das Fett stammt von den fettig degenerirten Bindegewebskörpern der amyloiden Bindegewebsbalken her). — Die Hauptmasse des zu diesem Versuche verwendeten weissen, wachsartigen Theiles der Milz war bei diesen verschiedenen Extractionen ungelöst zurückgeblieben, und es stellte derselbe nach dem Verdunsten des Aethers fast weisse Körper und Klumpen dar, die unter dem Mikroskope zum bei Weitem grössten Theile aus völlig formlosen, glasigen Schollen bestehend erschienen, denen nur eine verhältnissmässig geringe Menge von Resten gröberer Gefässe beigemengt war.

Diese so dargestellte Substanz zeigte mit Jod und Schwefelsäure noch dieselbe blaue Reaction in der allerschönsten Weise wie die ursprüngliche Milz; jedoch verschwand die blaue Farbe bei den kleineren Körnchen weit rascher als bei den grösseren Schollen, indem sie zuerst in Grün, dann in Blassgelb überging. Nur die beigemengten Gefässe versagten die amyloide Reaction und färbten sich rothgelb. Eine Trennung dieser formlosen Schollen von den Gefässresten war der Aehnlichkeit des Verhaltens wegen auf chemischem Wege nicht ausführbar, aber sie konnte wenigstens annähernd auf mechanischem Wege erreicht werden. Wurden nämlich die extrahirten Milztheile mit Aether zerrieben, so liess sich durch Abschlämmen ein Theil der formlosen Schollen fast frei von Gefässresten erhalten und stellte dann ein weisses, mehlartiges Pulver dar, in welchem auch unter dem Mikroskope nur noch sehr spärliche Reste von

Gefässen aufgefunden werden konnten. Da eine noch weitere und vollständigere Reinigung dieser amorphen Materie, welcher offenbar die blaue Farbreaction der Amyloidmilz eigenthümlich ist, nicht erreicht werden konnte, wurde mit dieser Substanz, nachdem man sie bei 100° getrocknet hatte, eine Elementaranalyse ausgeführt. Die Resultate der Verbrennung waren: 0·1978 g mit chromsaurem Bleioxyd verbrannt, gaben 0·3890 g Kohlensäure und 0·1246 g Wasser. — 0·2451 g gaben 0·5894 g Platinsalmiak, entsprechend 0·0369 g Stickstoff. Daraus leitet sich die folgende procentische Zusammensetzung her:

C = 53·58
H = 7·00
N = 15·04.

Vergleicht man diese Zusammensetzung mit den Ergebnissen von Analysen eiweissartiger Substanzen, z. B. mit den folgenden:

Eiweiss nach Dumas und Cahours		
C = 53·5	53·4	53·5
H = 7·1	7·2	7·3
N = 15·8	15·7	15·7

Nach Lieberkühn:	Nach Rüling:
C = 53·5	C = 53·8
H = 7·0	H = 7·1
N = 15·6	N = 15·5

so findet man, dass die Uebereinstimmung ausreichend gross ist.

Friedreich und Kekulé fassen nach ihrer Analyse ihr Urtheil über die chemische Zusammensetzung der Amyloidmilz dahin zusammen:

1. Das Milzamyloid gehört zur Gruppe der eiweissartigen Substanzen;

2. die Wachsmilz enthält zwar beträchtliche Mengen von Cholestearin, aber dieses ist nicht die Ursache der Jodschwefelsäurereaction (gegen Meckel);

3. die Wachsmilz enthält keinen dem Amylon oder der Cellulose in chemischer Hinsicht ähnlichen Körper.

Eine zweite für das Amyloid charakteristische Reaction hat 1874 Jürgens (Virchow's Archiv, Bd. LXV, S. 189) entdeckt. Unabhängig von ihm und fast gleichzeitig machten Heschl (Wiener medicinische Wochenschrift, Bd. XXV.) und Cornil (Archiv d. phys., 1875, S. 671) den gleichen Fund. Eine wässerige Lösung von Jodviolett, 1 : 100, einer Verbindung von Jodmethyl mit Anilin, auf einen Schnitt gebracht, der amyloides Gewebe enthält, färbt zunächst die ganze Schnittfläche gleichmässig violett; sehr bald aber führen die amyloidentarteten Gewebe dieses Violett in ein leuchtendes Roth über, und in den meisten Fällen nimmt das Violett der gesunden Theile eine mehr bläuliche Ab-

stufung ein. Beide Veränderungen sind nach zehn Minuten sehr deutlich zu sehen, nehmen aber allmälig noch an Intensität zu. Besonders fruchtbar erwies sich die Methylanilinreaction für die mikroskopische Untersuchung amyloidentarteten Gewebes.

Pathologische Anatomie.

Pathologisch-anatomisch unterscheidet man drei Formen der amyloiden Milz (Eberth, Virchow's Archiv, Bd. LXXX; Kyber, Virchow's Archiv, Bd. LXXXI, S. 1). Bei der einen, der Parenchymdegeneration (Kyber) oder »diffusen Ertartung« (Foerster, Billroth), degenerirt das Parenchym der Milz amyloid. Da dasselbe ein das ganze Organ durchziehendes zusammenhängendes Ganzes darstellt, so stehen auch bei mässigem Grade der Entartung die amyloiden Partien im Zusammenhange. Die zweite Form, die Sagomilz (Virchow), die »herdweise Entartung« (Förster), die »Lymphscheidenentartung« (Kyber), ist durch die in eigenthümlicher Weise erfolgende amyloide Entartung der zum lymphatischen Apparat gehörenden adenoiden Scheide gekennzeichnet. Die dritte Form der Amyloidmilz kommt durch Vergesellschaftung der beiden ersten Arten zusammen. Nach Kyber bezeichnet man sie als allgemeine oder combinirte Degeneration.

In den früheren Stadien der Parenchymdegeneration zeigt die Milz makroskopisch entweder keine wesentliche Veränderung, oder das Organ ist von etwas mehr fleischiger Beschaffenheit wie bei chronischen Stauungszuständen. Vereinzelt stösst man auf eine Milz mit zerfliessend weichem Gewebe (Kyber). Merkliche Abweichungen in der Grösse des Organs finden sich nicht. Die makroskopische Reaction (nach Virchow) gibt zunächst nur zweifelhaften Aufschluss. Nach möglichst vollkommenem Auswaschen des Blutes tritt die charakteristische Färbung hervor. Man sieht ziemlich deutlich dunkelgrünlich gefärbt das Parenchym zwischen den rein gelben Trabekeln und Lymphscheidenzügen. Makroskopisch erkennt man an gehärteten und mit Jodschwefelsäure behandelten Präparaten bei ganz schwacher Vergrösserung zunächst, dass zwei Gewebe regelmässig abwechseln; das eine ist theilweise grünlichblau, das andere durchwegs gelb gefärbt. Man erkennt schon bei dieser Vergrösserung auf Grund der vielfach gewundenen Form der blauen Züge und aus den Kreisen und Bändern der gelben Theile, dass die amyloide Degeneration in dem Milzgewebe Platz gegriffen, dass hingegen die adenoide Arterienscheide an dieser Veränderung keinen Antheil hat. Geht man zur Betrachtung der beginnenden Parenchymdegeneration bei 100- bis 200facher Vergrösserung über, so findet man, dass es überall die nächste Umgebung der als capillare Venen bekannten zahlreichen Canäle ist, die

die Amyloidreaction zeigt. Die capillaren Venen erscheinen vielfach mit Blutkörperchen strotzend angefüllt und haben auf den optischen Quer- und Längsschnitten fast überall eine ganz schmale (2—4 μ Durchmesser) blaue Einfassung. Die Balken und Gefässe, die das Lacunensystem der Milz bilden, erscheinen gelb, ebenso die Lymphscheiden; nur hie und da bemerkt man ausnahmsweise eine feinere Arterie (von 20 bis 30 μ Durchmesser) mit geringer amyloider Veränderung in der Wand. Bei 400facher Vergrösserung erscheinen die Zellen, die die Wandungen der capillaren Venen bilden, alle gelb und zeigen nichts Abnormes; sie lösen sich bei der Präparation zum Theil aus ihrem Verbande und ragen dann als freie Fetzen in das Lumen hinein. In der unmittelbaren Umgebung dieser Zellenwand findet man die blaue Substanz. Sie erscheint bei dieser Vergrösserung nicht mehr als ein einfach zusammengesetzter Mantel der Venencanäle. Zum Lumen der Canäle ist die Begrenzung freilich scharf. Auf der entgegengesetzten Seite hingegen erfolgt ein ganz allmäliger Uebergang zwischen blaugewordenem und gelbem Parenchym. Der blaue Saum erscheint an wenigen Stellen ganz homogen mit zackig begrenzter Peripherie; sonst sieht man ihn nicht structurlos, sondern aus denselben Formelementen wie das normale Milzparenchym zusammengesetzt. Die die Reaction zeigenden lymphoiden Zellen sind zum Theile homogen, dabei theils grösser, theils kleiner als in der Norm; sie sind entweder an den Berührungsstellen mit einander verschmolzen, oder durch gleichfalls blau erscheinende, fein granulirte oder homogene Intercellularsubstanz mit einander verbunden. Die Mehrzahl der blauen Zellen erscheint noch morphologisch wenig verändert, Protoplasma, Kern, Kernkörperchen sind oft gesondert zu erkennen. Vielfach sieht man noch einzelne blaue, runde Zellkerne inmitten einer gelben oder auch in einer blauen, granulirten Umgebung. Die Zwischensubstanz zeigt bisweilen an einzelnen Stellen, wo die lymphoiden Zellen noch deutlich gelb erscheinen, einen diffusen bläulichen Schimmer. Fast überall sieht man in dem Parenchym die Veränderungen, welche in einer chronischen Stauungsmilz geringen Grades angetroffen werden. Die Zellen sind entweder dichter zusammengedrängt und haften fester im Gewebe, oder an andern Orten ist die Zwischensubstanz reichlicher entwickelt, an ihrer Stelle trifft man auch schmale Züge von faserigem Bindegewebe zwischen den Parenchymzellen; hie und da sieht man Häufchen von feinkörniger Masse, weiterhin Fetttröpfchen und gelbes Pigment. Die adenoide Arterienscheide, die nicht amyloid ist, zeigt ebenfalls häufig eine Verdichtung ihres Gewebes, insbesondere an den kleineren Arterienästchen.

Bei mehr vorgeschrittener Parenchymdegeneration ist die Milz oft, aber nicht immer, beträchtlich vergrössert; die Kapsel ist gespannt, die

Ränder sind abgestumpft, gerundet; die Schnittfläche erscheint blassroth, mattglänzend. Leicht abzunehmende feine Schnittchen von der Schnittfläche erscheinen gegen das Licht durchscheinend wie Wachs, besonders an den Rändern. Bei Druck fühlt man die dem Kautschuk eigenthümliche elastische Härte. In dem Hauptstamme der Vene und dessen grossen Wurzeln findet man nicht selten, bald geringgradig, bald stärker, amyloide Degeneration. Mikroskopisch erkennt man schon bei schwacher Vergrösserung, dass ein Theil der Arterienzweige Amyloidreaction zeigt. Ausserdem findet man die kleinen Stämmchen der Venen, in welche die capillaren Venen sich ergiessen, in ziemlich grosser Ausdehnung grünlich blau, ebenso die kleinen Trabekel. — Bei stärkerer Vergrösserung findet man zunächst, dass die die Wände der capillare Venen bildenden Zellen gelb geblieben sind. Das Parenchym ist in der nächsten Umgebung dieser Venen durch eine grössere Masse gleichförmiger, zum Theil zerklüfteter, amyloider Substanz ersetzt; weiter zur Peripherie findet sich noch eine grosse Anzahl deutlich als solche erkennbarer Rundzellen, die aber sammt der zwischen ihnen befindlichen Substanz blau erscheinen. Die Rundzellen sind dabei zum Theil in der Form erhalten, zum Theil sind sie homogen geworden, aufgequollen, zu zweien und dreien an den Berührungsstellen zusammengeschmolzen. Zugleich haben sie sich mit der den Venen zunächst liegenden, gleichförmigen, amyloiden Masse vereinigt. An einzelnen Stellen ist das ganze Parenchym schon zu einer gleichförmigen, leicht zerklüfteten blauen Masse umgewandelt. Ein Theil des Parenchyms ist aber noch gelb geblieben. An verschiedenen Stellen finden sich in wechselnder Ausdehnung Fettentartungen und Ablagerung von gelbem Pigment. Die kleinen arteriellen Gefässe sind in dem stärker amyloid entarteten Organ in der Regel in ziemlich grosser Ausdehnung amyloid verändert. An dem Hauptarterienstamm ist zuweilen eine geringe Reaction anzutreffen; dieselbe hört aber unmittelbar an den Aesten auf. Nachdem sich das Gefäss weiter verzweigt hat, beginnt die Reaction später wieder im geringen Grade erst an Arterien von 120 bis 180 μ Dicke; weiterhin an den kleineren Aesten tritt die Degeneration allmälig stärker auf. Von den arteriellen Capillaren bleibt ein Theil frei, ein Theil geht durch Druckatrophie zu Grunde, ein dritter, sehr beträchtlicher Theil schliesslich ist amyloid entartet.

An den capillaren Venen erscheint die zellige Wand mit seltenen Ausnahmen gelb. Dagegen wird die Wand der kleinen Venenwurzeln, in die die capillaren Venen einmünden, häufig amyloid degenerirt gefunden. — Die kleinsten Trabekel zeigen in etwas höheren Graden der Degeneration nicht selten die amyloide Reaction zum Theil fleckweise, zum Theil in der ganzen Dicke. Die grösseren Trabekel zeigen nur vereinzelte Spuren der Reaction oder bleiben ganz gelb. Gewöhnlich sind

sie dünner als normal, mehr oder weniger atrophisch. Die Kapsel zeigt höchst selten und dann an ganz vereinzelten Stellen in kleinen Flecken amyloide Degeneration.

Kyber, dem wir in der Darstellung der pathologischen Anatomie der Parenchymdegeneration der Milz gefolgt sind, fasst das Wesentliche derselben so zusammen: »Das Organ zeigt schon in den frühesten Stadien der Entartung mehr oder weniger deutlich die Veränderungen, welche durch den chronischen Reiz bedingt werden. Die amyloide Degeneration, welche in der nächsten Umgebung der capillaren Venen beginnt, besteht in allmäliger Umwandlung des Milzparenchyms in amyloide Substanz; ein Theil der runden Zellen und übrigen Parenchymtheile geht durch Atrophie zu Grunde, während der grösste Theil der runden Zellen der Zwischensubstanz und des Netzes und ein Theil der arteriellen Capillaren die amyloide Veränderung eingehen; die Parenchymstränge nehmen dabei gewöhnlich an Umfang zu, können sich aber auch als ganz schmale Stränge zeigen, wie es ebenfalls in indurirten Milzen ohne Amyloiddegeneration zu sehen ist. Die eigenthümlichen Zellen der Wandungen der capillaren Venen zeigen ein indifferentes Verhalten, nur in den höchsten Graden der Degeneration wird eine ganz geringe Anzahl derselben ebenfalls amyloid gefunden. Die adenoide Arterienscheide zeigt sich, unabhängig von dem Grade der Degeneration des Milzparenchyms, in verschiedenen Stadien der einfachen Rückbildung, kann aber auch gut entwickelt und hyperplastisch erscheinen. Die Blutwege zeigen interessante Verhältnisse, die ohne Beziehung zu den Veränderungen im Parenchym sich darbieten« . . .

Während bei intensiver gleichmässiger Amyloiddegeneration der Milz sich das entartete Organ insofern verändert, dass es vergrössert, derber und bei diffuser Erkrankung von gleichmässiger speckiger, etwas transparenter Beschaffenheit erscheint, so weisen bei fleckweiser Erkrankung nur einzelne Stellen eine solche auf und nehmen sich manchmal wie gekochte Sagokörner in der Substanz des Organs aus. Die sogenannte Sagomilz (Virchow, Cellularpathologie, Meckel, Charité-Annalen, Jahrgang IV, Billroth, Virchow's Archiv, Bd. XXIII; Cornil, Archiv. de physiol. Tom. VI; Kyber, Virchow's Archiv, Bd. LXXXI, S. 21) ist von normaler oder vermehrter Grösse. Das Parenchym ist auf dem Durchschnitte mehr oder weniger blutarm, die Dichtigkeit ist nur wenig vermehrt, oder das Gewebe erscheint von fleischiger, derber Consistenz, wie bei der chronischen Stauungsmilz. Die Malpighi'schen Körperchen erscheinen bei stärkerer Degeneration matt glänzend, durchscheinend, den gekochten Sagokörnern sehr ähnlich. In einzelnen Fällen aber sind die Malpighi'schen Körperchen fast ebenso schwer deutlich zu sehen, wie oft in der nicht amyloiden Milz; sie lassen sich aber immer ziemlich

leicht mit der Messerspitze herausheben, was sonst nicht gut geht. Schon makroskopisch, aber bei Weitem leichter mikroskopisch an mit Jodschwefelsäure behandelten Präparaten erkennt man die amyloide Veränderung nicht nur der Malpighi'schen Körperchen, sondern der ganzen adenoiden Arterienscheide. Die Kreisflächen und Bänder, die die kleinen Arterien begrenzen, erscheinen blau, umgeben von gelb gefärbtem Parenchym. Der degenerirte Follikel erscheint, mit Jodschwefelsäure behandelt, bei mikroskopischer Betrachtung zumeist aus blauen, homogenen, vielgestaltigen, bald rundlichen, bald eckigen Schollen von durchschnittlich 10 bis 60 μ Durchmesser zusammengesetzt, die entweder isolirt, dicht gedrängt bei einander liegen, oder in sehr sorgfältig angefertigten Präparaten vielfach miteinander im Zusammenhange stehen. In den Spalten zwischen den einzelnen Schollen liegen an vielen Stellen kleine, gelbe Kerne oder Körnchen. Zerrt man an einem feinen Schnitte die Schollen behutsam auseinander und betrachtet das Präparat bei 400- bis 900facher Vergrösserung, so sieht man nach Zusatz von Jodschwefelsäure, dass sich zwischen den blauen Schollen nichts Anderes vorfindet als hie und da gelbe, körnige Masse und kleine, gelbe, kernähnliche Gebilde, die theils isolirt liegen, theils der Oberfläche der Schollen anliegen. Das Netz des Malpighi'schen Körperchens ist fast ganz geschwunden. Die kleinen arteriellen Gefässe sind im verschiedenen Grade verändert. In der Regel ist die Veränderung hier nicht ausgedehnt. Bisweilen ist die Arterie, die durch ein vollkommen amyloid verändertes Körperchen hindurchgeht, durchaus frei von jeder Degeneration. Immer aber findet man in einer Amyloidmilz einen Theil der kleinen Arterien, welche die Jodschwefelsäurereaction darbieten. Das Milzparenchym zeigt verschiedene Grade von Atrophie und Umwandlung in faseriges Bindegewebe.

Die allgemeine Degeneration der Milz, die dritte Form der Amyloidmilz, ist dadurch gekennzeichnet, dass die Veränderungen der Parenchymdegeneration und der Sagomilz sich vergesellschaftet vorfinden.

Aetiologie.

Die amyloide Entartung der Milz, sowie der anderen an dem Processe betheiligten Organe (namentlich Leber, Nieren, Darm), ist fast stets Theilerscheinung eines allgemeinen constitutionellen Leidens. Dieser bekannte Erfahrungssatz ist von so allgemeiner Bedeutung, dass man mit Recht Bedenken tragen muss, eine amyloide Degeneration trotz aller dafür sprechenden Symptome während des Lebens zu diagnosticiren, wenn es nicht gelingt, die der Complication zu Grunde liegende Krankheit aufzufinden. Unter allen ätiologischen Ursachen nun, welche zur Einlagerung amyloider Substanz in die Gefässe der Organe führen, steht obenan die

Lungenphthise; ich fand dieselbe in 70% meiner Amyloidfälle, von denen 31% mit tuberculösen Darmgeschwüren einhergingen. Vorzugsweise sind es jene Fälle chronischer Lungentuberculose, welche mit umfangreichen ulcerativen Processen und Cavernenbildung verbunden sind. Andere prädisponirende Constitutionsanomalien bilden die Scrophulose und die chronischen Eiterungen, namentlich wenn Knochen und Gelenke mit ergriffen sind, in selteneren Fällen auch langwierige Hautgeschwüre. Die chronische Spondylitis mit Ulceration und folgender Deformität führt zuweilen schon im frühen Kindesalter zur amyloiden Degeneration, während die Vereiterung der Drüsen verhältnissmässig viel seltener als Ursache derselben angetroffen wird. In anderen Fällen findet man langdauernde Eiterungen der Weichtheile und Knochen mit Fistelbildung, wobei Bartels einen grossen Werth auf die Communication des Eiterherdes mit der äusseren Luft oder mit gashaltigen Höhlen legt. Zu den häufigen Ursachen gehören ferner noch die späteren Formen der constitutionellen Syphilis. Auch hier sind es vorzugsweise die ulcerösen Formen, welche zu langwierigen Knochen- und Hautleiden führen. In einem besonders erwähnenswerthen Falle fand ich Gummata des Oesephagus bei einem älteren Manne als Ursache der amyloiden Degeneration der Milz und Nieren; die Erscheinungen intra vitam waren die eines Carcinoms der Speiseröhre gewesen.

Auch das Carcinom wird von Vielen als nicht seltene Ursache der in Rede stehenden Complication angesehen, meiner Ansicht nach sehr mit Unrecht. Jedoch liegen einige wohl constatirte Fälle, namentlich von Uteruskrebs, vor. Ich selbst habe diese Complication dreimal bei ulcerösen Magencarcinomen gesehen; je einmal bei gleichzeitigem Vorhandensein von Lungenphthise und alter Syphilis, wobei das Carcinom wohl weniger als eigentliche Ursache der amyloiden Degeneration zu beschuldigen war, als die unzweifelhaft ältere Complication mit Phthise und Syphilis. Der dritte Fall betraf einen Gallertkrebs des Magens. Auch nach Malaria wird die Krankheit beobachtet, doch wohl nur in sehr schweren und inveterirten Fällen.

Als seltene Ursachen wären noch zu erwähnen: geschwürige Dysenterie im Dickdarm, chronisches Empyem (ohne Tuberculose), varicöse Unterschenkelgeschwüre, Ulcus ventriculi chron., Erysipelas habituale, Leukämie. Auch in Folge diffuser Bronchitis bei einem Emphysematiker habe ich einmal und wiederholt bei ausgedehnten Bronchiektasien mit profuser Eiterabsonderung diese Complication gefunden, desgleichen in einem Fall von echter Gicht.

Man könnte diese Aufzählung der ätiologischen Ursachen noch um manche Einzelbeobachtung erweitern; das principiell Wichtigste bleibt immer, dass man die allgemeine Amyloiddegeneration als eine Art dys-

krasischer Affection aufzufassen hat, da man sie bis jetzt nur in ganz vereinzelten, ausnahmsweisen Fällen als idiopathische, vielmehr regelmässig als eine secundäre Affection beobachtet hat, welche auftrat, nachdem eine chronische Kachexie ganz anderer Art vorausgegangen war. Vielfach ist auch behauptet worden, dass das Amyloid in Folge und auf Grund des chronischen Morbus Brightii sowohl der grossen weissen Niere als auch in selteneren Fällen der Schrumpfniere, sich entwickeln kann. Abgesehen davon, dass sich Gefässamyloid auch in intacten Nieren entwickeln kann, findet man in derartigen complicirten Fällen meist noch eine andere der gewöhnlichen Ursachen, wie Syphilis oder Tuberculose. Man wird daher in der Nephritis und der amyloiden Degeneration zwei von einander unabhängige coordinirte Störungen zu sehen haben, die in demselben Organe Platz gegriffen haben und in der Regel wohl auch derselben Ursache ihre Entstehung verdanken. Denn da die oben genannten Grundkrankheiten sowohl Amyloidentartung als auch chronische Nephritis zur Folge haben können, so wird man, falls bei derartigen Kranken die Nieren in Mitleidenschaft gezogen sind, ebenso gut das Eine ohne das Andere als mit dem Andern antreffen können. Reine Fälle von chronischer Nephritis mit amyloider Degeneration sind aber bei sonst ganz gesunden Individuen, wenn überhaupt, wohl nur ganz ausnahmsweise und vereinzelt beobachtet worden. Höchst wahrscheinlich bildet also die chronische Kachexie die Quelle der allgemeinen Amyloiderkrankung, wobei sich kaum eine andere Art der Uebertragung denken lässt, als diejenige durch die Blutbahn. Dagegen liegen keine Thatsachen vor, welche dafür sprechen, dass die allgemeine amyloide Erkrankung als Ausdruck einer Blutveränderung selbst aufgefasst werden müsse, und dass die amyloide Substanz den Organen mittelst des Blutes zugeführt würde. Würde sich dieselbe oder eine Vorstufe gelöst im Blute vorfinden, so müsste sie auch darin nachgewiesen werden können, was bis jetzt noch nicht gelungen ist. Eine andere Ansicht ist die, dass die amyloide Substanz aus den Gewebselementen selbst stammt und in den Zellen der afficirten Gewebe direct entsteht. Auch in diesem Falle müsste man annehmen, dass das Amyloid aus dem Blute angezogen und gleichsam fixirt wird, wie etwa die Kalksalze im Knochengewebe. Das Wesentliche wäre alsdann nicht die Infiltration in die Zelle, sondern die Veränderung (Degeneration) der Zelle selbst.

Da es bis jetzt niemals gelungen ist, amyloide Degeneration künstlich bei Thieren zu erzeugen (Litten), so sind wir betreffs der Frage über die Zeit, innerhalb welcher die in Rede stehende Affection zur Entwicklung gelangen kann, lediglich auf die klinische Beobachtung angewiesen. Es liegen jedoch nach dieser Richtung hin Beobachtungen an Kranken von einer solchen Präcision vor, dass sie jedem wohlgelungenen Experiment

an die Seite gestellt werden können. Dieselben verdanken wir namentlich Cohnheim, welcher an jugendlichen Soldaten, die bei Mars la Tour und Gravelotte durch Knochenschüsse mit complicirten Fracturen verwundet worden waren und an schweren Vereiterungen, respective Verjauchungen grosser Gelenke litten, nachweisen konnte, dass sich die Erscheinungen amyloider Degeneration der Milz, respective der Milz und Nieren, frühestens 4, längstens 6 Monate nach der Verwundung ausgebildet hatten. Ich selbst konnte an einem uncomplicirten Fall von Empyem der Pleurahöhle bei einem Erwachsenen und von Spondylitis bei einem fünfjährigen Knaben, welche ich beide vom ersten Tage der nachweisbaren Erkrankung an beobachtete, den Beginn der amyloiden Degeneration der Milz und Nieren durch die zunehmende Milzschwellung, sowie durch die charakteristischen Veränderungen des Urins ebenfalls genau feststellen, wobei sich im ersten Fall die Zeit von $2^1/_2$ Monaten, im anderen von ungefähr $3^1/_2$ Monaten, vom Anfang der Grundkrankheit an gerechnet, ergab. Es dürfte dieser Zeitraum wohl als der kürzeste betrachtet werden, welcher nachgewiesenermassen zwischen der Grundkrankheit und den ersten manifesten Zeichen der nachweisbaren Complication gelegen ist. In vielen anderen Fällen, namentlich von schleichend verlaufender Phthisis pulmonum, gebraucht die weit verbreitete Ablagerung des Amyloids in die Gefässe vieler Organe, welche wir in solchen Fällen anzutreffen gewohnt sind, wahrscheinlich ungleich längere Zeit, als in den geschilderten. Es ist jedoch dabei zu bedenken, dass in diesen letzteren entweder nur die Milz allein oder diese und die Nieren amyloid degenerirt waren, ohne dass sich gleichzeitig eine chronische Nephritis ausgebildet hatte, während sogar alle übrigen Organe gänzlich intact geblieben waren.

Es lehren uns diese Fälle daher auch die bemerkenswerthe Thatsache kennen, dass die Milz und Nieren stets die zuerst erkrankten Organe darstellen, und zwar ganz besonders die Milz, da dieselbe in sämmtlichen erwähnten Fällen das zuerst und das am meisten erkrankte Organ darstellte, während in meinen Fällen die Nieren eben erst die Anfangsstadien der Erkrankung erkennen liessen. Wenn dies auch als die Regel zu betrachten ist, so gibt es von diesem Gesetz Ausnahmen, und ich selbst habe den einen oder anderen Fall beobachtet, in welchem die Nieren und selbst noch andere Organe die Degeneration erkennen liessen, während die Milz ganz oder fast völlig frei war. Dasselbe gilt für die Nieren; auch bei ihnen gilt das Freibleiben bei allgemeiner amyloider Degeneration als eine der grössten pathologischen Seltenheiten.

Im Jahre 1879 behandelte ich als Assistent auf der Frerichs-schen Klinik einen 53jährigen Kaufmann, welcher wegen eines Erysipelas lumbodorsale in Folge chronischer varicöser Geschwüre klinisch behandelt

wurde. Während eines längeren Aufenthaltes in Amerika, sowie in London, hatte er wiederholt an Malaria gelitten. Nebenbei war er Potator mässigen Grades. Unter den klinischen Symptomen traten besonders profuse Diarrhöen, starkes Frostgefühl mit Temperaturen von 39·7° C. hervor, während die Harnabsonderung constant keinerlei Abweichungen von der Norm erkennen liess. Chinin hatte keinen Einfluss auf die Fieberparoxysmen, desgleichen auch die sonstige Therapie auf die Diarrhöen und das häufige Erbrechen. Das Erysipel schritt weiter auf das Scrotum fort. Unter fortschreitendem Erysipel und starkem Collaps erfolgte der Tod nach mehrtägigem Aufenthalt in der Klinik. Die Section ergab eine chronische Endocarditis mitralis, eine fibrinöse Pneumonie des linken Oberlappens, eine chronische Splenitis, eine sehr unbedeutende Hepatitis interstitialis neben geringer Schrumpfniere, vor Allem aber eine blasse ödematöse Schleimhaut des Darms mit weit verbreiteter Amyloiddegeneration. Alle übrigen Organe des Körpers waren von jeder amyloiden Degeneration vollständig frei, namentlich auch die Milz. Es ist dies der einzige derartige Fall ausschliesslicher amyloider Degeneration der Darmschleimhaut, welchen ich in vielen Jahren trotz intensiver darauf gerichteter Aufmerksamkeit beobachtet habe.

In einem anderen Falle wurde eine Frau mit den Erscheinungen hochgradiger Lungenphthise im Jahre 1878 in die Klinik aufgenommen; kein Symptom wies auf eine Complication hin. Da trat nach vier Wochen eine erhebliche Schmerzhaftigkeit der Leber auf, und gleichzeitig begann das Organ zu schwellen. Die Oberfläche des allmälig enorm vergrösserten Organs war glatt, der Rand abgerundet, die Consistenz abnorm hart. Die Untersuchung der übrigen Organe ergab ein negatives Resultat, nur bestanden Durchfälle, welche ebenso gut auf das Vorhandensein tuberculöser Darmgeschwüre, als auf Amyloiddegeneration zurückbezogen werden konnten. Albuminurie fehlte bis zum Tode. Bei der Autopsie wurde ausgebreitete amyloide Degeneration der Leber und des Darms gefunden, während Milz und Nieren intact waren.

Unter 100 Fällen amyloider Degeneration fand ich die Milz in 98, die Nieren in 97, die Leber in 63, die Darmschleimhaut in 65% der Fälle betheiligt.

Symptomatologie und Diagnose.

An und für sich verursacht die amyloide Degeneration der Milz nur in den allerseltensten Fällen Erscheinungen deutlicher Art. Manchmal ist ein fortwährender dumpfer Schmerz zugegen; wenn sich Entzündung des serösen Ueberzuges oder starke Spannung desselben durch rasch zunehmende Schwellung des Organs hinzugesellt, wird der Schmerz

lebhafter, aber nur in den allerseltensten Fällen sehr heftig, fast unerträglich. Ausserdem besteht Gefühl von Völle und Schwere im linken Hypochondrium. In der Mehrzahl der Fälle dagegen fehlt jede Schmerzempfindung. Je grösser der Milztumor ist, und je länger er besteht, desto geringer ist in der Regel seine Empfindlichkeit gegen äusseren Druck, und auch bei den grössten Geschwülsten kann man gewöhnlich, selbst durch den stärksten Druck keinen Schmerz hervorrufen. Die Lage auf der rechten Seite ist meistens beschwerlich oder selbst unmöglich, und die Kranken ziehen in der Regel die linke Seitenlage vor. Am wenigsten Unbequemlichkeit verursacht die Sagomilz den Kranken, da bei ihr meist nur eine geringe Volumszunahme des Organs besteht, vielmehr hauptsächlich eine Zunahme im Dickendurchmesser und eine Vermehrung der Consistenz vorhanden ist; dagegen findet man bei der eigentlichen Speckmilz zuweilen kolossale Grade von Vergrösserung, die zuweilen so rapid eintritt, dass dadurch die Milzkapsel enorm gespannt und gedehnt wird. In solchen Fällen habe ich ganz eminente Schmerzhaftigkeit der Milz beobachtet, die sogar die Anwendung schmerzstillender Mittel indiciren kann. Aehnliches habe ich in allerdings sehr seltenen Fällen bei amyloider Entartung der Leber beobachtet.

Geringe Grade von Amyloidentartung der Milz bleiben begreiflicherweise unerkannt. Der Diagnose wird die Veränderung erst dann zugänglich, wenn beim Vorhandensein einer derjenigen Grundkrankheiten, in deren Gefolge erfahrungsgemäss amyloide Degeneration sich entwickelt, ein harter Milztumor mit abgerundeten Rändern, der namentlich im Dickendurchmesser erheblich zugenommen hat, was man durch die bimanuelle Palpation leicht feststellen kann, wenn der Kranke tief respirirt, auftritt, und wenn zugleich brettharte Leberschwellung, hydropische Erscheinungen und Albuminurie hinzukommen. Letztere kann, wie ich an einer grossen Reihe von lange Zeit hindurch beobachteten Fällen gezeigt habe, trotz bestehender Entartung der Nieren auch gänzlich bis zum Tode fehlen. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle jedoch besteht das typische Krankheitsbild der Amyloidnieren mit Albuminurie. Als häufige Complication treten in vielen Fällen noch sehr hartnäckige Diarrhöen auf. Häufig wird man kachektische Zustände antreffen, von denen es aber ungewiss bleibt, wie viel davon auf Rechnung der Milzentartung oder des Grundleidens zu beziehen ist.

Dass trotz sorgfältigster klinischer Beobachtung gelegentlich die Diagnose der Amyloiddegeneration missglücken kann, lehren die interessanten Beobachtungen von P. Fürbringer, die auf der Friedreich'schen Klinik angestellt sind. Es handelte sich dabei um vier Fälle von chronischer, ausgedehnter und weit vorgeschrittener ulceröser Pneumonie, in deren Verlauf sich harte Tumoren der Milz und Leber und gleichzeitig Albumin-

urie entwickelten. Daneben bestanden hydropische Erscheinungen und zum Theil Diarrhöen, die sich weder durch styptische Klystiere, noch durch Darreichung von Opiaten und stärksten Adstringentien stillen liessen. Bei der Autopsie stellte sich heraus, dass die Milz- und Lebertumoren, sowie die Nieren, die die Erscheinungen der chronischen Nephritis darboten, frei von amyloider Entartung waren, welche man während des Lebens angenommen hatte. Fürbringer ist der Ansicht, dass es sich hier um die Ablagerung einer neu gebildeten Substanz in die Gewebe der Organe gehandelt habe, welche eine nahe Verwandtschaft mit dem Amyloid hat, derart, dass sie gewissermassen eine Vorstufe bildet, welche mit der Amyloidsubstanz die Eigenschaft der Infiltration in die Organgewebe theilt, sich aber von ihr durch den Mangel der charakteristischen Reaction unterscheidet. Ich bin bei meinen eigenen Arbeiten und Untersuchungen über die amyloide Substanz ganz unabhängig und unbeeinflusst durch die Fürbringer'sche Beobachtung zu ganz analogen Schlüssen gekommen, dass es eine Vorstufe derselben gibt, welche sich durch den Mangel der Jodschwefelsäurereaction, sowie derjenigen mit Jodviolett und Methylanilin wesentlich von der Amyloidsubstanz unterscheidet, dagegen betreffs der physikalischen Eigenschaften ihr sehr nahe kommt. Dies gilt für die homogene Beschaffenheit, das grosse Lichtbrechungsvermögen und ihre Festigkeit und Widerstandsfähigkeit gegen Wasser, Alkohol, Ammoniak und Säurelösungen. Diese Substanz, welche ich als »Hyalin« bezeichnen möchte, scheint in Amyloid übergehen zu können, und weiter glaube ich aus meinen Untersuchungen schliessen zu dürfen, dass die Amyloidsubstanz unter gewissen Bedingungen (z. B. wenn man Stückchen amyloider Organe lange Zeit in der Bauchhöhle von Thieren liegen lässt) sich wieder in jene hyaline Substanz, die als Vorstufe des Amyloids angesehen werden kann, umzuwandeln im Stande ist.

Prognose und Behandlung.

Die Prognose der amyloiden Degeneration der Milz ist ganz lediglich und vorzugsweise von dem Grundleiden abhängig. Da letzteres an und für sich schon meistens als höchst ungünstig mit Bezug auf die Vorhersage anzusehen ist, so liegt auf der Hand, dass das Hinzutreten einer schweren Milzerkrankung, zu der sich fast regelmässig noch andere schwere Organerkrankungen hinzugesellen, dieselbe noch wesentlich ungünstiger gestalten muss. Dass aber trotzdem auch die Milzdegeneration einem Stillstande und relativer Besserung zugängig ist, lehren namentlich Fälle von syphilitischem Milzamyloid oder amyloider Degeneration der Milz, wie sie bei chronischen Unterschenkelgeschwüren, bei diffusem

Bronchialkatarrh oder in jenen seltenen Fällen vorkommt, bei welchen das Organ ohne nachweisbare Veranlassung amyloid degenerirt.

Soviel aber kann man mit Bestimmtheit sagen, dass diejenige organische Substanz, welche einmal die Eigenschaft der amyloiden angenommen hat, niemals wieder brauchbar und functionsfähig wird; sie ist, wie Virchow sagt, als todtes Protoplasma zu betrachten. Auf der anderen Seite kann, wie die Erfahrung lehrt, eine amyloide Degeneration der Milz noch jahrelang ertragen werden, wenn die Grundkrankheit und die übrigen Complicationen das Leben nicht direct bedrohen.

Was nun schliesslich die Behandlung des Milzamyloids anbetrifft, so wird dieselbe lediglich nach allgemein giltigen therapeutischen Grundsätzen zu regeln sein. Die relativ günstigsten Resultate wird natürlich immer die Syphilis ergeben, wobei es sich nicht nur um die Einverleibung antisyphilitischer Mittel in den Körper handelt, als namentlich auch ganz besonders um die Art und Weise, in welcher dies geschieht. Ich habe gefunden, dass Badecuren in warmen Schwefelthermen, namentlich in Burtscheid-Aachen, Baden bei Wien und Zürich, Herkulesbad bei Mehadia in Ungarn, Trencsin-Teplitz in den Karpathen, zugleich in Verbindung mit geeigneter Quecksilberbehandlung (Inunction, Einspritzungen, innerlicher Darreichung von Sublimat oder Jodquecksilber, eventuell Jodpräparate) den Zweck, der Indicatio causalis zu genügen, viel besser erfüllen, als einseitige medicamentöse Behandlung im Rahmen der häuslichen Umgebung. Was für die Syphilis gilt, gilt mutatis mutandis auch für die Bekämpfung der Indicatio causalis bei den anderen zur amyloiden Degeneration prädisponirenden Grundleiden, wie bei chronischen Lungenkrankheiten, bei der Gicht und anderen. Wir werden nach diesem Grundsatz handeln, wo die amyloide Erkrankung bereits begonnen hat. Können wir gegen die letztere auch direct auf medicamentösem Wege nicht ankämpfen, so werden wir wenigstens die Symptome, so weit dies in unserer Macht steht, zu behandeln versuchen und den blutverschlechternden Einfluss der Milzdegeneration durch geeignete Maassnahmen, durch Eisenpräparate, ferner durch Mangan und Arsenik, vor Allem durch Jodeisen (in Form des Syrupus ferri jodati), sowie durch kräftige Kost (Fleisch, Wein, Milch, Porter u. a.) hintanhalten und durch Bäder für eine geeignete Hautthätigkeit zu sorgen versuchen.

Der Milztumor bei Leukämie.

Krankheitsbegriff.

Das Wesen der Leukämie besteht in einer Erkrankung der blutbereitenden Organe, welche zu dauernder und stetig zunehmender Ueberschwemmung des Blutes mit weissen Blutkörpern führt, während die Zahl der rothen Blutscheiben mehr und mehr abnimmt. Wir unterscheiden drei Arten der Leukämie und bezeichnen dieselben als lienale, lymphatische und myelogene (oder medullare), je nachdem Milz und Lymphdrüsen oder Knochenmark den Ausgangspunkt der Krankheit bilden. Am häufigsten ist die Milz mitbetheiligt (unter 109 Fällen 95mal), doch nicht immer allein, sondern häufig mit einem der genannten anderen Organe zusammen. Ueber die absolute Häufigkeit der alleinigen Knochenmarkbetheiligung haben wir noch keine genügende Erfahrung, jedoch steht so viel fest, dass sie absolut ausserordentlich selten vorkommt und auch relativ von den drei Formen der Leukämie die bei Weitem seltenste ist.

Geschichte der Krankheit.

Die Entdeckung und richtige Erkennung der Leukämie verdanken wir Virchow, welcher im Jahre 1845 einen Fall dieser Art nach der Obduction richtig deutete und die im Blut aufgefundenen weissen Körperchen für Leukocyten erklärte, während frühere Beobachter, namentlich Bennet, Velpeau und Bouchut dieselben für Eiterkörperchen hielten und die Krankheit als Vereiterung des Blutes (Pyämie) auffassten. Im Jahre 1849 hat J. Vogel in Dorpat die Krankheit zum erstenmal im Leben richtig erkannt und diagnosticirt. Weitere Fortschritte in der Ausbildung der Symptomatologie verdanken wir Wunderlich, Friedreich, Mosler u. A., während sich um die weitere Klarstellung der pathologisch-anatomischen Grundlagen der Krankheit Neumann und nach ihm Bizzozero grosse Verdienste erworben haben, indem sie die blutbereitende Function des Knochenmarks entdeckten. Den ersten reinen, uncomplicirten Fall von ausschliesslich myelogener Leukämie diagnosticirte und beschrieb Litten. Später hat Béhier noch eine vierte Form der Krankheit aufstellen wollen, die er als enteritische bezeichnete. Da er in seinem Fall, in welchem hyperplastische Veränderungen des lymphatischen Apparates im Darm bei gesunder Milz und gesunden Lymphdrüsen gefunden wurden, das Knochenmark nicht untersucht hat, so beweist der Fall nichts, umso weniger, als auch sonst bei anderen

Krankheiten die Darmdrüsen geschwollen gefunden werden. Höchst wahrscheinlich lag überhaupt nur eine Leukocytose vor.

Aetiologie.

Ueber die Aetiologie der Krankheit fehlen uns bis heute alle sicheren Anhaltspunkte, wenn es auch schon wiederholt versucht wurde, sie, der modernen Richtung folgend, als Infectionskrankheit aufzufassen (namentlich Klebs).

Bei vier Fällen meiner Clientel wurden im Koch'schen Institut unter Pfeiffer's Leitung wiederholt Blut, Milz- und Lymphdrüsensaft, den Kranken intra vitam direct entnommen, mit negativem Erfolg auf Mikroparasiten untersucht, desgleichen auch Impfversuche mit leukämischem Blut in zahlreichen Fällen angestellt. Dieselben versagten ausnahmslos, selbst dann, wenn das Blut von äusserst acut verlaufenden Fällen genommen worden war, welche in weniger als einer Woche zum Tode geführt hatten.

Von Claudio Fermi sind in der leukämischen Milz kurze dicke Stäbchen mit etwas abgerundeten Enden, die in der Mitte ungefärbt blieben, aufgefunden worden, auf die wir später noch zurückkommen.

Bei Erforschung der Aetiologie hat man die verschiedenartigsten Momente ins Auge gefasst, doch sind dieselben weit davon entfernt, eine einheitliche Deutung zuzulassen. Dahin gehören Vererbung, Gravidität, langdauernde Lactation, schlechte Ernährungsverhältnisse, vorangegangene Anämie (Litten), chronische Durchfälle und andere. Zuweilen schliesst sich die Krankheit an Infectionskrankheiten an; am sichersten beobachtet nach Malaria und Abdominaltyphus. Ich selbst sah einen in $4^1/_2$ Tagen tödtlich verlaufenden Fall unmittelbar einer Influenza nachfolgen. Während derselben Epidemie wurden von anderer Seite noch zwei andere Fälle der Art beobachtet. Auch sah ich eine schwere, acut verlaufende Leukämie mit tödtlichem Ausgang sich einem Fall von perniciöser Anämie anschliessen. Derartige Beobachtungen sind seitdem noch mehrfach veröffentlicht. Auch Traumen spielen ein ätiologisch erwähnenswerthes Moment. Ferner sind die äusseren Lebensbedingungen nicht ohne Einfluss, da man beobachtet, dass die niederen, arbeitenden Classen besonders häufig betroffen werden. Männer erkranken häufiger als Frauen (67 : 33%). Die mittleren Jahre sind besonders prädisponirt, jedoch erkranken auch Kinder in den ersten Lebensjahren. Auf vorangegangene Anämie sind wohl auch diejenigen Fälle bei Kindern zu beziehen, bei denen sich nach mehrjährigem Bestehen eines Milztumors die leukämische Blutbeschaffenheit entwickelt.

Pathologische Anatomie.

Die pathologische Anatomie der leukämischen Milz hat Virchow in seinen classischen Arbeiten über Leukämie aus der Mitte der Vierzigerjahre so genau festgestellt, dass nach ihm wesentlich Neues von Anderen kaum noch hinzugefügt worden ist. In dem ersten von ihm als Leukämie erkannten geschichtlich gewordenen Falle (Froriep's Neue Notizen. 1845, November) berichtet Virchow über die Milz: »Milz enorm hypertrophisch, fast einen Fuss lang, sehr schwer, dunkelbraunroth, von brettähnlicher Resistenz, brüchig, auf dem Durchschnitte blutarm und aus einem scheinbar homogenen Gewebe bestehend, die Schnittfläche selbst mattglänzend, wachsähnlich, also durchaus einem grossen Fieberkuchen gleichend.« »Die Milz bei Leukämie,« so fasst Virchow später (Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. 1856, S. 205) seine Erfahrungen zusammen, »ist fast immer sehr bedeutend vergrössert; ihr Gewicht beträgt häufig drei, fünf bis über sieben Pfund, also fast das Fünfzehnfache ihres normalen Gewichts. In der Mehrzahl finden sich sehr ausgesprochene Zeichen einer Perisplenitis. Die Kapsel ist fast immer verdickt, mehr undurchsichtig und weisslich, oft durch Pigmentflecke etwas bunt und sehr gewöhnlich mit grösseren, flachen, narbenartigen oder rundlichen, knolligen, halbknorpeligen Verdickungen besetzt. Zugleich finden sich meist Adhäsionen mit den Nachbartheilen, insbesondere mit dem Zwerchfell, dem retroperitonealen Gewebe und dem Netze. Das Organ fühlt sich auch specifisch sehr schwer an und bietet eine sehr grosse Resistenz dar, die sich namentlich beim Einschneiden sehr deutlich wahrnehmen lässt. Auf dem Durchschnitte erscheint das Gewebe meist blutleer und daher von einem mehr hellen, blassrothen oder gelblichrothen, oft fleischfarbenen, zuweilen jedoch mehr braunrothen Aussehen. Die Schnittfläche ist glatt, verhältnissmässig trocken und homogen; nur die grösseren Gefässe, die meist erweitert sind, bilden klaffende Löcher. Die Follikel sind gewöhnlich klein, häufig nicht scharf begrenzt und daher nicht immer leicht kenntlich; indess findet man sie bei genauerer Betrachtung stets auf, indem sie sich durch ihr weissliches Aussehen von der rothen Pulpa absetzen. Letztere ist verhältnissmässig sehr reichlich vorhanden, ungewöhnlich dicht, manchmal fast elastisch resistent und sehr zähe, daher schwer zu zerreissen und zu durchdringen. In ihr bemerkt man deutlich die zuweilen verdickten Trabekeln als weissliche Züge, die namentlich gegen die Kapsel hin stärker hervortreten. Die mikroskopische Untersuchung ergibt überall die normalen Elemente, nur in sehr dichter Zusammenfügung, so dass namentlich die Zwischensubstanz der Pulpazellen reichlicher und fester zu sein scheint. Nicht selten findet sich dazwischen Pigment in ver-

schiedenen Umbildungen von Gelb und Roth zu Grau und Schwarz. Wesentlich hat man es daher mit Hyperplasie und Induration zu thun, und der Zustand unterscheidet sich durch diese letztere Eigenschaft wesentlich von der Schwellung der Lymphdrüsen. Allein sehr selten beschränken sich darauf die Veränderungen. Gewöhnlich finden sich, namentlich gegen die äussere Oberfläche hin, mehr oder weniger ausgebreitete Herde von dichterer Beschaffenheit, die, wenn man sie recht frisch zur Beobachtung bekommt, nur durch eine intensivere Röthung von den übrigen hervorstechen. Später nimmt die Röthung einen immer dichteren hämorrhagischen Charakter an; der Herd, der ursprünglich mehr flach unter der Kapsel lag, breitet sich mehr keilförmig in die Tiefe und stellt einen deutlichen hämorrhagischen Infarct dar. Je älter dieser wird, umso dichter und trockener wird er: die schwarzrothe Farbe wandelt sich nach und nach in ein bald mehr helles Gelb, bald in ein schmutziges Gelbroth oder Graugelb um, die ganze Masse nimmt ein käsiges tuberkelartiges Aussehen an, und bei recht langem Bestande entsteht daraus endlich eine gefärbte, gelbe, orange- oder rostfarbene, zuweilen grünlichgelbe oder rothe Narbe. Die mikroskopischen Bestandtheile eines solchen Herdes zeigen die normalen Elemente der Milz in allmäliger Verschrumpfung und Rückbildung, sowie die Umgestaltung der Blutbestandtheile in unregelmässige Schollen, in Pigmentkörper und Krystalle, sowie in Bindegewebe.« Nur ein einzigesmal sah Virchow in der leukämischen Milz einen Eiterherd. Diese Milz zeigte den folgenden Befund (Virchow's Archiv. Bd. V, S. 58): Die $1^1/_2$ Pfund schwere Milz maass 8 Zoll in der Länge, 4 Fuss in der Breite und $1^1/_2$ Fuss in der Dicke. Ihre Kapsel war ungleichmässig verdickt, mit einzelnen grösseren Sehnenflecken, zwischen denen gelbbraune Pigmentflecken lagen, ganz unelastisch. Auf dem Durchschnitte zeigte die Pulpa ein ganz eigenthümliches, helles gelbliches Roth. Sie war mässig fest, beim Druck leicht zu zerquetschen, aber nicht zerfliessend, mit sehr zahlreichen und sehr kleinen, weissen Körperchen. An vielen Punkten sah man rothe Flecken wie Ekchymosen, von der Grösse eines Flohstiches, etwa 2—3 Linien im Durchmesser, in deren Mitte gewöhnlich ein weisser Fleck enthalten war. An einigen Stellen kamen grössere bis nussgrosse, resistente Knoten zum Vorschein, die einen dunkelrothen Hof und in der Mitte festere weisse Flecken von dem Aussehen dichten Bindegewebes, fast wie organisches Muskelfleisch, enthielten; bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich aber nur ganz dicht gedrängte Kerne mit gelblichen Pigmenthaufen dazwischen und Zellen mit grossen, granulirten Kernen, die aber sehr wenig deutlich waren. An einer Stelle mitten in der Milz fand sich ein kleiner, etwa erbsengrosser Eiterherd, aussen mit einer feineren Haut, innen mit gelblicher consistenter Eiter-

masse, die unter dem Mikroskop grosse, mehrkernige, zum Theil fettig metamorphosirte Zellen darbot.

Der pathologisch-anatomische Befund bei der leukämischen Milz lehrt, dass die sehr starke Vergrösserung der Milz auf Hyperämie und Neubildung zurückzuführen ist. Das langsamer fliessende Blut häuft sich in den von Billroth als cavernöse Milzvenen bezeichneten Canälen an. Auch das intravasculäre Gewebe wird hyperämisch. Neben den farblosen Milzzellen gewahrt man daselbst ungewöhnlich viel rothe Blutkörperchen; auch die Malpighi'schen Körperchen sind grösser als normal. In der Folge nimmt die Zahl der zelligen Theile mehr und mehr zu: die Zellen selbst erreichen eine beträchtlichere Grösse und stärkere Entwicklung; auch die Gefässe und das Stroma vermehren sich erheblich. Im Laufe der Zeit lassen sich zwei Stadien unterscheiden, ein weicheres, zellenreicheres und härteres, mehr indurratives. Je höher der Grad der Hyperplasie ist, desto geringer ist meist im Verhältniss der Blutreichthum. Die Schnittfläche wird mehr fleischig, braun oder grauroth. Andererseits weicht das Parenchym der Milz um so weniger von der Norm ab, je jünger der Milztumor ist: das Parenchym ist dann nur blutreicher, die Malpighi'schen Bläschen und das Faserstroma treten deutlich hervor. Man hat sich vorzustellen, dass die Entwicklung des leukämischen Processes in der Milz mit einem vermehrten Zufluss von Blut beginnt. Dazu gesellt sich Hypertrophie und Hyperplasie der normalen Elemente des Milzgewebes. Der Vorgang trägt durchaus den Charakter der Irritation. Beim Fortschreiten des Processes tritt das faserige Stroma immer mehr und mehr in den Vordergrund. An manchen Stellen, oft sehr zahlreich, entwickeln sich darin Knötchen und Nester von farblosen, rundlichen, kernigen oder zelligen Elementen, den sogenannten lymphoiden Neubildungen, welche meistens herdweise (ausser in der Milz, vorzugsweise noch in der Leber, den Nieren und der Retina) auftreten, nur selten in ganz diffuser, gleichmässig über das gesammte Organ verbreiteter Weise. Je älter der Milztumor wird, desto trockener, derber, blutarmer wird das Parenchym. Die Malpighi'schen Bläschen treten in den Hintergrund, sind nicht so leicht kenntlich, das ganze Parenchym erscheint von den farblosen Elementen wie infiltrirt. Hat diese Production der farblosen Elemente eine gewisse Höhe erreicht, so können sie eine regressive Metamorphose erleiden; sie können amyloid oder fettig degeneriren.

Bacteriologisch ist die Leukämiemilz von Kelsch und Vaillard (Annales de l'institut Pasteur Année IV. Tom. IV, Nr. 5, pag. 276) und von Claudio Fermi untersucht worden. Im Fermi'schen Falle handelte es sich um einen 55 Jahre alten Mann, bei dem die Todesursache »Leukämie, Milztumor, Vergrösserung der Peritoneal-, Mesenterial-

und Axillardrüsen« lautete. Fermi (Centralblatt für Bacteriologie, Bd. VIII, S. 553) fand folgendes: Nährgelatineplatten, aus der Milz und der Leber, sowie aus den Lymphdrüsen angelegt, ergaben alle nach drei Tagen bei der Besichtigung eine Reincultur von derselben Bakterienart. Die mikroskopische Untersuchung der Platte zeigte runde, ovale, weisse, nicht verflüssigende Colonien. In Stichculturen auf Gelatine wuchsen sie nur an der Oberfläche in Form eines milchweissen erhabenen Belags; das Wachsthum war ein ziemlich schnelles und mit der Zeit schien auch eine leichte Verflüssigung einzutreten. Mikroskopische Präparate zeigten kurze dicke Stäbchen mit etwas abgerundeten Enden, und was sie besonders charakterisirt, ist, dass sie in der Mitte ungefärbt bleiben. Manchmal liegen verschiedene Glieder beisammen. Zur Controle in der gleichen Weise untersuchte Leichen (Fälle von Pleuritis, Meningitis, Nephritis, Sarkom, Diphtherie, Tetanus, Typhus) ergaben niemals das Vorhandensein dieser Stäbchen.

Chemie der leukämischen Milz. Mit der Chemie der leukämischen Milz beschäftigten sich zuerst Scherer, später E. Salkowski, G. Salamon u. A. Am ausgiebigsten arbeiteten darüber Bockendahl und Landwehr. Diese Autoren verfuhren folgendermaassen: (Virchow's Archiv, Bd. LXXXIV.) Die Milz wurde zu einem feinen Brei zerrieben und 4mal mit 40—50° C. warmem Wasser ausgezogen, dann durch Leinen gegossen, der Rückstand ausgepresst und ausgewaschen. Die Auszüge wurden mit wenig Essigsäure versetzt und aufgekocht. Das Eiweiss fiel grossflockig aus, und die Flüssigkeit konnte leicht durch grosse Faltenfilter filtrirt werden. Das Filtrat machte dem Gewichte nach das Fünf- und Sechsfache der angewendeten Substanz aus. Es gab mit Ferrocyankalium und Essigsäure versetzt, eine nur nach oben bemerkbare Trübung, färbte Millon's Reagens roth und zeigte bei der richtigen Kupfersulphatmenge eine schöne Biuretreaction. Die Extracte wurden erst auf freiem Feuer, dann auf dem Wasserbade bis zum dünnen Syrup eingedampft. Von dem etwa ausgefallenen Tyrosin wurde nach dem Erkalten abfiltrirt und die klare Flüssigkeit mit dem doppelten Volumen 96%igen Alkohols versetzt. Von der entstandenen Fällung wurde nach einigen Stunden abfiltrirt. Der klebrige gelbe Filterrückstand zerfiel nach kurzem Stehen über Schwefelsäure zu einem weissen Pulver, das im Trockenschrank bei 105—110° C. zu einer gelblichen, getrockneter Gelatine ähnlichen Masse wurde. Mit Wasser auf dem Wasserbade digerirt, löste es sich allmälig bis auf geringe Rückstände. Weil die Lösung aber mit Ferrocyankalium und Essigsäure versetzt, sich trübte und auch mit Salpetersäure eine beim Erhitzen verschwindende, beim Erkalten wieder auftretende Trübung gab (Kühne's Hemialbuminose), so wurde sie mit Eisenchlorid und essigsaurem Natron versetzt, aufgekocht, filtrirt, ein-

gedampft und der Rückstand folgendermaassen auf seine Natur untersucht: 1. Ein Theil desselben wurde mit verdünnter Schwefelsäure im Rückflusskühler einige Stunden gekocht. Es hatte sich Leucin gebildet, aber weder Tyrosin noch Glycocol. 2. Ein Theil wurde mit einem kleinen Stückchen faulendem Pankreas versetzt und bei 46° C. zum Faulen hingesetzt. Nach 24 Stunden wurde die Lösung mit etwas kohlensaurem Natron versetzt und abdestillirt. Im Destillat konnten mit Bromwasser ziemliche Mengen Phenol nachgewiesen werden. 3. Ein Theil wurde nach Hofmeister's Methode, Peptone in Eiweiss überzuführen, sechs Stunden lang bei 160° erhitzt. Die Hauptmasse hatte sich in Eiweiss umgesetzt, das durch Ferrocyankalium und Essigsäure, sowie durch Ueberführen in Syntonin und Ausfällen durch vorsichtiges Neutralisiren leicht nachgewiesen werden konnte. 4. Es wurde eine starke Linksdrehung constatirt; die leicht gebliche Lösung absorbirte sehr viel Licht, so dass nur verdünnte Lösungen angewendet werden konnten. Bockendahl und Landwehr bedienten sich einerseits einer Lösung von 1·938% des Milzpeptons und benützten zur Bestimmung einen Halbschattenapparat. Der grossen Verdünnung wegen multiplicirten sich die Fehler so, dass Bockendahl und Landwehr keine anderen Angaben machen konnten als $(+)\,D = -60^{0} - 70^{0}$. Eine mit einem guten Saccharometer und einer 1·8%igen Blutpeptonlösung angestellte Controlbestimmung ergab dasselbe Resultat. Das alkoholische Filtrat wurde eingedampft und nach dem Erkalten vom ausgeschiedenen Leucin abfiltrirt. Bis zum dünnen Syrup eingeengt, wurde es mit verdünnter Schwefelsäure versetzt und wiederholt mit Aether ausgeschüttelt. Der durch Scheidetrichter sorgfältig abgehobene Aether wurde abdestillirt und der Retortenrückstand auf dem Wasserbade weiter eingedampft, bis zu einem syrupösen Rückstande, aus dem beim Erkalten über Schwefelsäure lange Nadeln auskrystallisirten. Der Syrup wurde mit Wasser verdünnt und mit Bleizuckerlösung versetzt. Es entstand ein Niederschlag, der sich im Bleiüberschuss wieder löste, beim Kochen und Schütteln aber krystallinisch ausfiel. Der Niederschlag wurde mit Schwefelwasserstoff zerlegt, die vom Schwefelblei abfiltrirte Lösung mit Salpetersäure gekocht und mit Ammoniak neutralisirt. Das überschüssige Ammoniak wurde verjagt, die Lösung mit Silbernitrat versetzt, der Niederschlag getrocknet und gewogen. Die vom Silber durch Schwefelwasserstoff befreite Säure schoss über Schwefelsäure in schönen vierseitigen Prismen an. Die Säure wurde mit positivem Erfolg auf Sublimirbarkeit geprüft. Sie gab mit einer klaren Lösung von Chlorbarium und Ammoniak in Weingeist eine weisse Fällung. Mit kohlensaurem Magnesia gekocht, abfiltrirt und mit neutralem Eisenchlorid versetzt, entstand ein voluminöser bräunlicher Niederschlag. Die nicht zu dieser Reaction verwendeten Reste der Bernsteinsäure wurden für die Bestim-

mung des Schmelzpunktes noch einmal aus Wasser umkrystallisirt. Der Schmelzpunkt lag bei 179° C. Das Filtrat vom bernsteinsaurem Blei wurde durch Schwefelwasserstoff entbleit, eingedampft, mit kohlensaurem Zink gekocht, filtrirt und das Filter mit kochendem Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft und neben Schwefelsäure zur Krystallisation hingestellt. Ein auf den Objectträger gebrachter Tropfen zeigte die charakteristischen Krystalle des milchsauren Zinks. Die Krystalle wurden abgepresst und gewogen. Die Gesammtmenge des milchsauren Zinks aus Milz, Leber und Blut, wurde einer leicht gelblichen Färbung wegen mit absolutem Alkohol abgespült, noch einmal aus Wasser umkrystallirt, mit Fliesspapier gut abgepresst und zur Krystallwasserbestimmung gewogen. Es wurden 13% Wasser gefunden. Bis zum constanten Gewicht geglüht, blieben 33·4% ZnO. In dem mit Wasser aufgenommenen Rückstand des Waschalkohols konnte direct Phosphorsäure durch ammoniakalische Magnesialösung nachgewiesen werden. Der durch Aether von organischen Säuren befreite Syrup wurde ammoniakalisch gemacht, von phosphorsauren Erden abfiltrirt und durch ammoniakalische Silberlösung gefällt. Der in NH_3 unlösliche, ausgewaschene Niederschlag wurde in kochender Salpetersäure von 1·1 spec. Gewicht gelöst. Nach dem Erkalten wurde von den sich etwa ausgeschiedenen Krystallen abfiltrirt und die Lösung wieder durch NH_3 ausgefällt. Die Krystalle zeigten alle Reactionen für Hypoxanthin (Salkowski). Der durch NH_3 in der salpetersauren Lösung erzeugte Niederschlag war immer frei von Guanin, das in Wasser unlöslich ist. Das salzsaure, wie das salpetersaure Salz zeigt die Krystallform der betreffenden Xanthinverbindung. Die Lösung gab mit essigsaurem Kupfer erst beim Erhitzen einen apfelgrünen Niederschlag. Beim vorsichtigen Abdampfen mit Salpetersäure wurde die Masse gelb und auf Zusatz von Kali roth. Bockendahl und Landwehr fassen die Endergebnisse ihrer Analyse so zusammen: Von der 3250 g schweren Milz standen 1600 g zur Verfügung. Ein Stück der Milz wurde eine Stunde nach der Exstirpation mit Wasser ausgekocht und (mit negativem Erfolge) auf Glykogen untersucht. Für die Untersuchung wurden 1400 g Milzsubstanz verwendet. Tyrosin war nicht vorhanden, Leucin in ziemlicher Menge. An Peptonen wurden 14·5 g erhalten. Die Menge der Milchsäure betrug 0·168 g (0·012%), die der Bernsteinsäure 0·029 g (0·002%), Hypoxanthin und Harnsäure wurden nicht gefunden, aber 0·548 g Xanthin.

Symptomatologie.

Die Kranken fallen zunächst durch die hochgradige imponirende Blässe der Haut und Schleimhäute auf, welche durch die charakteristische

Veränderung des Blutes bedingt ist und nur selten fehlt. Fettpolster und Musculatur sind dagegen lange Zeit gut erhalten, bis schliesslich das erstere schwindet und dann die kolossale Magerkeit in grellsten Contrast zu dem dicken, aufgeschwollenen Abdomen tritt. Demnach sind die hervorstechendsten Erscheinungen, je nach der Form der Krankheit, die Vergrösserung der Milz- und Lymphdrüsen. Die erstere bildet, wenn sie erkrankt ist, was, wie wir oben gesehen haben, die Regel darstellt, eine harte, feste, elastische Geschwulst von glatter Oberfläche, welche fast nie spontan schmerzhaft, höchstens druckempfindlich ist und einen enormen Umfang erreicht, ja das ganze Abdomen ausfüllen kann. Der Unterleib erscheint durch diese enormen Geschwülste der Milz sehr ausgedehnt und aufgetrieben. Meistens ist das Organ durch die gewaltige Volumszunahme in seinen Bändern gelockert und tiefer getreten, so dass man die Milzdämpfung an normaler Stelle im linken Hypochondrium nicht mehr findet, sondern den oberen Contour der Milz im Epigastrium aufs deutlichste erkennen und bei der Respiration sich auf- und abwärtsbewegen sieht. Es ist dies der Uebergang zur Wandermilz, und wenn es zum ausgebildeten Stadium dieser Lageveränderung und Dislocation nicht kommt, so liegt dies nur an der extremen Grösse des Organs, welches überall am Becken, an der Symphyse und in den Darmbeinschaufeln einen festen Halt und überdies keinen Platz zum noch Tiefertreten findet. Ganz besonders deutlich markiren sich an diesen grossen Milztumoren mit ihren stumpfen Rändern die Einkerbungen am vorderen und zuweilen unteren Rande, deren ich zuweilen bis vier gefühlt habe. Bei der Betastung der meist glatten Oberfläche, namentlich, wenn man mit den Fingerspitzen auf der Milz herumreibt, fällt nicht selten ein eigenthümliches knisterndes und knirschendes Gefühl auf, welches, wie ich wiederholt bei den Sectionen gefunden habe, von Adhäsionen herrührt, welche durch die beständigen respiratorischen Verschiebungen des Organs, nicht zur Fixirung desselben an der Bauchwand geführt haben, sondern langgezogene Fäden darstellen, welche zusammenliegen und bei der Berührung und Verschiebung jene eigenthümliche Empfindung hervorrufen. Wesentlich verschieden davon sind die eigentlichen Reibegeräusche, welche man bald hier, bald da über der Milz fühlt, und welche nur synchron mit der Athmung auftreten. Sie sind manchmal zart-reibend, anderemale laut knirschend, wie Neulederknarren. Durch die Auscultation sind sie ebenfalls wahrnehmbar. Ganz besonders hervorzuheben ist die Neigung leukämischer Milztumoren zu perisplenitischen Entzündungen, welche meist ganz local an circumscripten Stellen auftreten, sehr häufig den Ort wechseln und nicht zu Verwachsungen der Milz mit der Bauchwand tendiren. Sie können überaus schmerzhaft sein und den Kranken viel zu schaffen machen.

Die vergrösserten Lymphdrüsen können den Umfang einer Faust und darüber erreichen. Man sieht sie oft unter der Haut als gebeutelte Geschwülste zum Vorschein kommen, wodurch sie namentlich am Halse und Nacken schwere Entstellungen zu Wege bringen. Ausserdem sind hauptsächlich die Achselhöhle und die Inguinalgegend Sitz der grössten Drüsenpackete. Sie sind meist unempfindlich gegen Druck und verwachsen nicht mit der Haut, da sie keine Tendenz zu Entzündungen, Verkäsungen und Vereiterungen haben. — Durch die geschwollenen bronchialen und trachealen Lymphdrüsen können die benachbarten Organe comprimirt werden (Tracheal-Bronchialstenosen). Auch andere tiefgelegene Drüsen schwellen an: so die Retroperitoneal- und Mesenterialdrüsen, desgleichen die Drüsen der Zunge, Mandeln, Schilddrüse, Peyer'schen Plaques.

Eine Mitbetheiligung des Knochenmarks verräth sich ausser durch den Blutbefund (siehe daselbst) angeblich durch die Schmerzhaftigkeit der Knochen beim Beklopfen, sowohl der grossen Röhrenknochen, als auch ganz besonders das Sternum und der Rippen. Ich habe dieses Symptom als ein charakteristisches Kennzeichen der Miterkrankung des Knochenmarks von jeher bekämpft und niemals in deutlicher Weise nachweisen können.

Die Beschaffenheit des Harns ist häufig nicht verändert; am regelmässigsten findet man Vermehrung der Harnsäure (Salkowski).

Am Herzen und den Venen treten die Erscheinungen der Anämie auf; über letzteren hört man Nonnensausen und fühlt an geeigneten Stellen, namentlich am Bulbus der Ven. jugularis das anämische Schwirren. Erwähnenswerth sind ferner Oedeme und eine hochgradige Neigung zum Schwitzen, welche durch ihre Intensität und Hartnäckigkeit die Kranken sehr belästigen kann. Der Appetit liegt häufig völlig danieder, während der Durst gesteigert sein kann. Störungen der Verdauung, Aufstossen, Erbrechen und hartnäckige Durchfälle führen zuweilen zu frühzeitigem Collaps. Ganz besondere Erwähnung verdient auch die Neigung der leukämischen Kranken zur hämorrhagischen Diathese, welche sich auf der Haut, der Mund- und Nasenschleimhaut, dem Magentractus, der Retina etc., zu erkennen und unter Umständen zu schweren Blutungen Veranlassung gibt. Da die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herabgesetzt zu sein pflegt, so treten manchmal aus unbedeutenden Verletzungen schwere Hämorrhagien auf, wodurch jeder chirurgische Eingriff sehr erschwert ist. Schon einfaches Nasenbluten kann durch die Grösse des Blutverlustes deletär werden, und aus kleinen Nadelstichen in den Finger, welche behufs Blutentnahme zur mikroskopischen Untersuchung ausgeführt waren, habe ich schwer stillbare Blutungen entstehen sehen.

Sehr wenig gewürdigt sind bisher die Veränderungen der Haut, welche sich bei Leukämischen finden. Dieselben äussern sich in charak-

teristischer Quaddelbildung, wodurch die betroffenen Partien derbe, umfangreiche, sehnigweissglänzende Infiltrate darstellen, die von hämorrhagischen Höfen umgeben sind. Daneben finden sich Petechien und Sugillationen, wobei die ganze Haut, fast keine Körperstelle ausgenommen, mit Blutflecken bedeckt sein kann, die sich theils als grosse, confluirende bis handtellergrosse Flecken darstellen, theils auch als Spritzflecken, theils als periphere Umrandungen der weissen Infiltrate auftreten. Ich kann diese letzteren nicht besser charakterisiren, als dass ich sie mit Hautstellen vergleiche, in welche man eine subcutane Injection schlecht gemacht hat, das heist, wobei die Nadel nicht die ganze Haut durchbohrt und ins Unterhautbindegewebe eindringt, sondern schräg in die Haut selbst eingeführt, und nun die Flüssigkeit in das Gewebe der Cutis hineingedrückt wird, wobei sich die injicirte Partie in Form eines weissen Infiltrates kuppelförmig über die Oberfläche der Haut erhebt. Solche ganz harte, ich möchte fast sagen, »brettharte« Infiltrate waren auch über den grössten Theil der Körperoberfläche bei einzelnen leukämischen Kranken verbreitet und erreichten ebenfalls bis Handtellergrösse. Diese Veränderungen der Haut decken sich principiell vollständig mit den sogleich zu beschreibenden Retinalveränderungen bei der Leukämie.

Neben den bisher beschriebenen subcutanen leukämischen Hautveränderungen habe ich noch eine, wie es scheint, ganz besonders seltene Form derselben beobachtet. Dieselbe hatte ihren Sitz vorzugsweise an den oberen und untern Augenlidern. Wenn man den Kranken ansieht, und wie das Bild durch eine Photographie fixirt ist, wird Jedermann an ein Oedem der Augenlider glauben und eine hydropische Infiltration derselben annehmen. Es handelte sich aber um etwas ganz Anderes. Der Kranke litt an einer lymphatisch-lienalen Leukämie, die aus einer grossen Milz und aus Anschwellungen vieler, den verschiedensten Strängen angehörenden Lymphdrüsen zu diagnosticiren war. Ueberall fanden sich im Verlauf dieser Stränge zahlreiche geschwollene bis nussgrosse Drüsen. Ausserdem fand sich ein doppelseitiges hämorrhagisches Pleuraexsudat, aus welchem durch Punction eine Flüssigkeit entleert wurde, welche fleischwasserfarbig war und Blutkörperchen enthielt, fast ebensoviele weisse, als rothe. Die Untersuchung des Blutes ergab eine hochgradige leukämische Veränderung; vorwiegend waren diejenigen Elemente, die aus den Lymphdrüsen stammten, vermehrt. Eine Mitbetheiligung des Knochenmarks war nicht nachzuweisen. In der linken Retina befand sich die typische Erkrankung: weisse Flecke und ausserdem vereinzelte Blutungen. Der ganze Augenhintergrund hatte die Orangefarbe, wie sie bei Leukämikern vorkommt. Es konnte keinem Zweifel unterliegen, dass wir es hier mit einer hochgradigen, seit Jahresfrist bestehenden, lymphatisch-lienalen Leukämie zu thun hatten. Nun erschienen die Augenlider dadurch enorm ge-

schwollen und vorgewölbt, dass zwischen der Haut und dem Unterhautzellgewebe Geschwülste eingelagert waren, von so regelmässiger Form, dass die Augenlider wie hydropisch infiltrirt erschienen und den typischen Eindruck eines intensiven Oedems hervorriefen. Die Haut über den Geschwülsten war vollständig abhebbar, und darunter konnte man die mässig weichen Geschwülste deutlich abtasten, die aus einzelnen Theilen zusammengesetzt waren. Am besten fühlen konnte man dieselben, wenn man die Lider von oben und von der Orbita aus zwischen die Finger nahm. Alsdann fühlte man noch deutlicher. dass die ganze Geschwulstmasse aus einzelnen Geschwulsttheilen conglobirt war. Ebenso, wie man es an den oberen Augenlidern nachweisen konnte, konnte man es auch an den unteren, an denen die Geschwulst nicht ganz so deutlich hervortrat. Die Hauterkrankungen bei der Leukämie, welche ich gesehen habe, traten entweder unter der Form ziemlich weicher, regelmässig gestalteter, runder oder mandelförmiger Tumoren, wie im vorliegendem Falle, auf, über welche die Haut deutlich abhebbar war, und welche sich bei mikroskopischer Untersuchung als lymphatische Tumoren erwiesen, oder in der Form der oben beschriebenen prallen circumscripten Infiltrate der Cutis, die sich in weisssehnig glänzender Farbe darstellten und den Eindruck einer so prallen Infiltration darboten, als ob man bei einer subcutanen Injection in die Lymphgefässe hineingerathen wäre und diese injicirt hätte. Diese letzteren leukämischen Infiltrate sind ganz nach dem Typus der entsprechenden Retinalveränderungen angeordnet und ebenfalls stets von hämorrhagischen Höfen eingescheidet.

Auf der Netzhaut findet man Veränderungen, welche für die in Rede stehende Krankheit charakteristisch sind. Man bezeichnet sie als Retinitis leucaemica. Man findet sie in einem Viertel bis Drittel der Fälle. Zunächst fällt die Netzhaut häufig durch ihre blasse, orangegelbe Färbung auf. Die Netzhautvenen erscheinen verbreitert, geschlängelt, hellroth; stellenweise sind sie von weissen Rändern oder hämorrhagischen Höfen eingescheidet. Die Arterien sind verengt und ebenfalls von weniger rother Farbe. Die Reflexstreifen der Venen treten weniger deutlich hervor, als dies normal der Fall ist. Von eigentlich localisirten Veränderungen sind hervorzuheben: gelbe prominirende Flecke, die nicht selten von hämorrhagischen Höfen umgeben sind und hauptsächlich in den peripheren Abschnitten der Netzhaut zwischen Aequator und Ora serrata, demnächst in der Umgebung der Macula lutea ihren Sitz haben; ferner reichliche Blutungen mit weissen Centren und blutige Einscheidungen der Blutgefässe, namentlich der Venen. Mitunter zeigt sich die Retina getrübt, während die Grenzen der Opticuspapille verwaschen sind. Sehstörungen können dabei ganz fehlen, werden aber umso eher auftreten, je mehr die pathologischen Veränderungen central oder in der Nähe der Macula lutea

auftreten; in diesen Fällen kann es vorkommen, dass die Sehstörungen das erste fassbare Symptom der Krankheit bilden, so dass die Kranken zum Ophthalmologen gehen, der die Diagnose mit Hilfe des Augenspiegels stellt, noch ehe eine Untersuchung des Blutes stattgefunden.

Von anderen Symptomen wäre noch die verhältnissmässige Häufigkeit pleuritischer Exsudate zu erwähnen, die vielfach doppelseitig auftreten, leicht hämorrhagisch gefärbt und äusserst reich an corpusculären Elementen sind. Ich habe derartige Trans- und Exsudate sehr oft centrifugirt und dabei einen zelligen Rückstand gefunden, welcher bezüglich des numerischen Verhältnisses zwischen Leuko- und Erythrocyten die nämlichen Verhältnisse darbot, wie das Blut selbst.

Beschaffenheit des Blutes. Unter allen Symptomen der Leukämie ist die Veränderung des Blutes die wichtigste und hervorragendste, weil sie erst die Krankheit zu dem stempelt, was sie darstellt, denn alle übrigen Erscheinungen können auch unter anderen Umständen vorkommen. Die Diagnose ist mit Hilfe des Mikroskops leicht zu stellen und erfordert keinerlei Vorbereitungen. Oft fällt das Blut schon makroskopisch durch seine helle, wässerige Beschaffenheit und seine milchkaffeeartige Färbung auf, welche zuweilen so blass ist, dass Blutstropfen auf weisser Leinwand keine erkennbaren Flecken hinterlassen.

Man entzieht dem vorher gereinigten Finger ein Tröpfchen Blut, fängt dasselbe auf ein sorgfältig gereinigtes Objectglas auf und bedeckt es mit einem vorsichtig entfetteten Deckgläschen, welches die für Blutuntersuchungen zweckmässige Dicke haben soll. Alsdann ist das Präparat für frische Untersuchungen unmittelbar geeignet. Wenn man auch für Zwecke der feineren Blutuntersuchung heute gefärbte Präparate mit Recht verlangt, so reicht die mikroskopische Untersuchung des frischen ungefärbten Präparates nicht nur zur Stellung der Diagnose vollständig aus, sondern sie gestattet auch in den meisten Fällen ein Urtheil über die Provenienz der meisten im Blut vorhandenen Elemente.

Die wichtigste Frage, welche die Blutuntersuchung zu entscheiden hat, ist die Vermehrung der weissen Elemente überhaupt. Ist diese im positiven Sinne beantwortet, so wird man zunächst den Grad der Vermehrung festzustellen haben. Hiezu dienen verschieden construirte Zählapparate (Vierordt, Malassez, Gowers u. A.), von denen der Thoma-Zeiss'sche Apparat für den Gebrauch der bequemste ist.

Methode der Blutkörperchenzählung. Erforderlich ist zunächst ein genauer Mischapparat zur Verdünnung des Blutes; hiezu dient der Schüttelmischer; derselbe, ein exact calibrirtes, pipettenartiges Glasinstrument, wird mit seiner Spitze in das Blut getaucht, und durch Saugen an dem Kautschukschlauch wird das Blut bis zur Marke $^1/_2$ oder bis zur Marke 1 aufgesaugt. Sodann bringt man die (abgewischte) Spitze

in 3procentige Kochsalzlösung und saugt diese auf bis zur Marke 101. Durch Schwenken des Schüttelmischers wird eine kleine Kugel in dem bauschigen Hohlraum umhergeschleudert, wodurch die Mischung in demselben eine gleichmässige wird. War das Blut bis zur Marke $^1/_2$ aufgesogen, so ist die Mischung 1 : 200, war es bis zur Marke 1 aufgesogen, so ist die Mischung = 1 : 100.

Behufs der Zählung gibt man nun das verdünnte Blut in die von Abbé und Zeiss construirte Zählkammer, eine auf einen Objectträger gekittete, mit einem Deckglas zu überdeckende 0·1 Millimeter tiefe Glaszelle, deren Boden in Quadrate getheilt ist. Der Raum über einem jeden Quadrat = $^1/_{4000}$ mm^3. Man zählt die in einem Quadrat liegenden Blutkörper; diese Zahl, multiplicirt mit 4000, gibt die Zahl der Blutkörper in 1 mm^3. Letztere ist noch mit 100 oder mit 200 zu multipliciren, je nachdem das Blut 100mal oder 200mal verdünnt war. Zur grösseren Sicherheit zählt man viele Quadrate und zieht aus allen Zahlen das Mittel.

Zur alleinigen Zählung der weissen Blutkörper in der Kammer vermischt man das Blut mit 10 Theilen einer $^1/_3$procentigen Essigsäuremischung, wodurch alle rothen Blutkörperchen sich auflösen (Thoma).

Während beim Gesunden ein farbloses Blutkörperchen auf 4—500 rothe kommt, kann die Zahl der ersteren bei der Leukämie so ansteigen, dass sie die rothen erreichen und ihnen an Zahl gleichkommen kann. Die Bezeichnung des »weissen Blutes« ist sehr zutreffend, da man in solchen Fällen nach rothen Blutkörperchen manchmal fast suchen muss.

Die fernere Aufgabe ist die Charakterisirung der weissen Körperchen und die Feststellung ihrer Herkunft. So lange man nur die zwei Formen der Leukämie, die lienale und lymphatische, kannte, unterschied man kleine einkernige Zellen von geringerer Grösse als die Erythrocyten mit grossem, die Zelle fast völlig ausfüllendem Kern und äusserst schmalem Protoplasmasaum als den Lymphdrüsen entstammend (Lymphocyten) und grosse polynucleäre Zellen, deren 3—5 Kerne häufig kleeblattartig zusammenliegen — als aus der Milz stammende Elemente — und ferner, je nach dem Prävaliren der ersteren oder letzteren Form eine lymphatische oder lienale Leukämie (Lymphämie, Splenämie).

Mit der Entdeckung der hämatopoetischen Function des Knochenmarks ging die Entdeckung der myelogenen, d. h. der aus dem Knochenmark stammenden, kernhältigen rothen Blutkörper (Normablasten) einher, welche wahrscheinlich Vorstufen der gewöhnlichen Erythrocyten darstellen. Als bald darauf die Periode der farbenanalytischen Untersuchung des Blutes anbrach, lernten wir nicht nur die einzelnen Formen der weissen Blutkörperchen näher abzugrenzen, sondern auch ihre Körnungen zu differenziren, die vorher der Beobachtung entgangen waren. Das grösste Verdienst auf diesem Gebiet gebührt Ehrlich, jedoch ist nicht zu ver-

kennen, dass die Untersuchungen bisher zu einem endgiltigen und abschliessenden Urtheil nicht geführt haben, und dass dadurch, dass jeder Autor seine eigenen Färbungen und Bezeichnungen einführte, eine gewisse Unklarheit in die Begriffe und namentlich die Terminologie hineingetragen worden ist.

Durch die Färbemethode hat man gelernt, mitotische Kerntheilungsfiguren in den Leukocyten der an Leukämie erkrankten Individuen nachzuweisen. Ferner hat man gelernt, eine Form der Leukocyten abzugrenzen, welche schon früher vielfach beschrieben, jetzt als für myeologene Leukämie charakteristisch gehalten werden. Es handelt sich dabei um grosse, mononucleäre Zellen, welche durch ihren grossen, chromatenarmen Kern und den schmalen, diesen umsäumenden Zellleib sofort auffallen. Ehrlich, welcher dieselben als Myelocyten bezeichnet, konnte durch die Triacidmischung [1]) darin neutrophile Körnung nachweisen. Diese Zellen, welche von anderen Autoren als Markzellen bezeichnet werden, haben das Wesen der Leukämie in einer gesteigerten Production weisser Blutzellen des Knochenmarks sehr wahrscheinlich gemacht, wobei die Ursache dieser Erkrankungen allerdings vorläufig noch in Dunkel gehüllt ist. Ausser der genannten wäre noch eine andere Form der weissen Blutkörper zu erwähnen, welche Ehrlich wegen der grossen Attraction ihrer Körnung zu Eosin als eosinophile Zellen bezeichnet. Dieselben enthalten eine Protoplasmakörnung, welche Ehrlich als α-Körner oder eosinophile Körner bezeichnet hat. Sie charakterisiren sich durch eine intensive Tinctionsfähigkeit mit sauren Farbstoffen. Ihre Darstellung ist sehr einfach: Ein getrocknetes und erhitztes Blutpräparat wird mit einem Tropfen einer Glycerineosinlösung in kurzer Zeit gefärbt und mit Wasser abgespült, eventuell wiederum getrocknet und mit Canadabalsam eingeschlossen. Die betreffenden Zellen fallen durch ihre Rothfärbung sofort ins Auge. Sie sind auch im ungefärbten Präparat durch ihre grobe, stark lichtbrechende Körnung, welche häufig so dicht ist, dass sie den Kern vollständig verdecken, sehr leicht zu erkennen. Da sie wohl zweifellos zum grössten Theil oder ganz dem Knochenmark entstammen, so glaubte man darin ein untrügliches Merkmal zu haben, um aus der Untersuchung des Blutes mit Sicherheit die myelogene Natur der Krankheit zu erkennen.

---

[1]) Dieselbe besteht in einer Lösung von:

Orange G. 120—135 cm^3,
Säurefuchsin 60—85 cm^3,
Methylengrün (cryst.) 125 cm^3,
Aqua 300 cm^3,
Alcohol absolut. 200 cm^3,
Glycerin 100 cm^3.

Für diese Lösung genügen Temperaturen von 105—110° C. und eine Erhitzungszeit von 1—2 Minuten.

Wenn es auch keinem Zweifel unterliegt, dass sie bei den Leukämischen in hohem Grade vermehrt sind, so kann doch nicht geleugnet werden, dass sie auch bei anderen Krankheiten in vermehrter Anzahl vorkommen, dass sie in vereinzelten Exemplaren und zuweilen auch in vermehrter Menge bei sonst Gesunden gefunden werden, und ferner, dass Fälle zweifelloser Leukämie vorkommen, bei denen dieselben zwar mit den anderen weissen Blutzellen auch absolut, aber nicht procentisch vermehrt sind. Andererseits habe ich Fälle gesehen, bei denen das Blut mit eosinophilen Zellen völlig übersäet war, so dass sie das ganze Interesse des Untersuchers in Anspruch nahmen. In einem dieser Fälle, in welchem ich die Section machen konnte, hat sich ergeben, dass ebenso reichlich wie das Blut mit diesen Zellen überfluthet war, auch das Knochenmark damit erfüllt war, und ein Präparat aus letzterem stellte sich bezüglich dieser Zellen ganz ebenso dar, wie ein Blutpräparat. In diesem Falle, der fast ausschliesslich eine rein myelogene Leukämie betraf, bei welchem die Lymphdrüsen gar nicht und die Milz nur ganz minimal vergrössert war, hätte ich die Diagnose ohne den Blutbefund gar nicht stellen können, da die Knochen selbst bei stärkerem Druck gar nicht schmerzhaft waren. Dass diese Zellen jedoch für die myelogene Natur der Leukämie absolut nicht charakteristisch und zuverlässig sind, lehrte mich ein reiner Fall von lienaler Leukämie, bei welchem dieselben Zellen sich in ebenso reichlicher Zahl im Blut und post mortem im rothen Knochenmark vorfanden, wie in jenem.

Die eosinophilen Zellen hielt man früher für verfettete weisse Blutkörper. Der Erste, welcher dieselben in einem Falle von lienaler Leukämie auffand und beschrieb, war Jäderholm, der in einem Falle dieser Krankheit 5% und in einem anderen 15% der Leukocyten »fettig degenerirt« fand. Dann gibt Mosler bei Beschreibung eines Falles an, dass er hier zum erstenmale weisse Blutkörper gesehen habe, welche mit kleinen, das Licht stark brechenden Körnern vollständig erfüllt waren, die sich bei der Reaction mit Chloroform als Fetttropfen erwiesen. Budge fand, dass diese Zellen in überwiegender Mehrzahl vorhanden waren; ausserdem fand er dieselben im sogenannten rothen Knochenmark, während sie in der Milzpulpa nur vereinzelt vorkamen. Neumann stellte es nach Kenntnissnahme der ihm übersandten Präparate als wahrscheinlich hin, dass diese Zellen aus dem Knochenmark stammten. Bei der später vorgenommenen Punction des Sternums fanden sich dieselben Zellen in der herausbeförderten Masse. Auch in einem Fall von lienaler und medullarer Leukämie fand Sticker weisse Blutkörperchen, welche mit reichlichen, stark lichtbrechenden Körnchen und Tröpfchen versehen waren.

Auch das von Ehrlich beschriebene Auftreten von Mastzellen im leukämischen Blut scheint nicht für diesen Krankheitsprocess aus-

schliesslich charakteristisch zu sein. Wir werden auf Grund dieser Untersuchungen die früher wiederholt ventilirte Frage, bis zu welcher Zahl die weissen Blutkörper vermehrt sein müssten, respective welches Verhältniss zwischen rothen und weissen Blutkörpern bestehen müsse, um die Diagnose der Leukämie zu rechtfertigen, dahin beantworten müssen, dass es auf die absolute oder relative Vermehrung der Leukocyten gar nicht ankomme, sondern lediglich auf die einzelnen Formen derselben. Wir werden eine einfache leukocytotische Vermehrung der weissen Blutkörper dann anzunehmen haben, wenn das Blut mit normalen Zellen vom Typus der polynucleären, neutrophilen Elemente überschwemmt ist; eine Leukämie dagegen dann, wenn entweder eine specifische Vermehrung der myelogenen, mononucleären neutrophilen Zellen (Myelocyten),[1]) eventuell verbunden mit starker Zunahme der eosinophilen Zellen, vorliegt, oder eine solche der lymphatischen Zellen (kleinen, mononucleären mit grossem Kern [Lymphocyten]); und zwar werden wir im ersteren Falle eine myelogene, im letzteren eine lymphatische Form der Leukämie anzunehmen haben.

Betreffs der rothen Blutkörper gestaltet sich der Befund viel einfacher. Es sind nur ganz vereinzelte Fälle von Leukämie beschrieben, bei denen sich keine Oligocythämie der rothen Blutkörperchen nachweisen liess; meist besteht dieselbe, wenn auch nicht stets in so intensivem Grade, wie Quincke und Litten dies beschrieben haben. Das Auftreten der gewöhnlichen kleinen Formen der rothen kernhältigen Blutkörper ist bei der Leukämie, und namentlich bei der myelogenen Form derselben, eine häufig zu beobachtende Erscheinung. Bisweilen finden sie sich in ganz ausserordentlicher Menge. Dagegen finden wir nur sehr selten die grosse Form derselben, welche Ehrlich als Gigantoblasten beschrieben hat, und zwar auch nur dann, wenn daneben eine besonders hochgradige Anämie besteht.

Vereinzelte blutkörperhältige Zellen habe ich bei Leukämie stets im Blute angetroffen; zuweilen erreicht die Anzahl derselben ganz ungewöhnliche Grade, wie namentlich in einem Falle, in welchem sich eine myelogene Leukämie aus einer perniciösen Anämie entwickelte. Sie sind indess nichts weniger als charakteristisch für Leukämie und finden sich bei den verschiedenartigsten Krankheiten von chronischem und acutem Charakter, wie Typhus, Phthisis, Carcinom, Pneumonie, Septikämie, Tabes, Pleuritis, Syphilis, Paralyse der Irren etc., wobei nicht ausgeschlossen ist, dass sie gelegentlich auch bei anderen Krankheiten

---

[1]) Dieselben finden sich stets in grosser Anzahl im Knochenmark vor, werden jedoch nur dann herausgeschwemmt und treten ins Blut über, wenn es sich um myelogene Leukämie handelt.

vorkommen. Hin und wieder enthielten diese Zellen auch kernhältige rothe Blutkörperchen mit eingeschlossen. Diese Gebilde finden sich zuweilen in sehr zahlreicher Menge auch im Knochenmark bei Leichen, die an sehr verschiedenen Krankheiten gestorben sind, und zwar ist das Auftreten derselben weder ausschliesslich an das Vorhandensein des lymphoiden Markes, noch an eine bestimmte Krankheitsform oder -Gruppe gebunden. Was das weitere Schicksal derselben anbetrifft, so wandeln sich dieselben grösstentheils in pigmenthältige Zellen um, welche man namentlich unter den gleichen Bedingungen im Knochenmark antrifft, wie die früher blutkörperhältigen, und zwar sowohl im pathologischen, als auch im physiologischen Zustand. Im letzteren findet man beide Formen in vereinzelten Exemplaren wohl regelmässig, während sie im atrophischen Gallertmark alter Leute constant relativ zahlreich vorkommen. Orth und Litten gelang es bei gemeinsamen Untersuchungen in 37% der untersuchten Fälle die pigmenthältigen Zellen reichlich im Knochenmark nachzuweisen.

Die Zahl der Blutplättchen im Blute Leukämischer wurde bisher nur von Pruss gezählt und in vier Fällen je um das Vierfache vermehrt gefunden. Litten hat dieser Frage schon seit langer Zeit seine Aufmerksamkeit geschenkt und die Blutplättchen in allen Fällen sehr erheblich vermehrt gefunden. Desgleichen hat er in frischen, unmittelbar dem lebenden Blute entnommenen Präparaten die von ihm beschriebenen und als »weisse Blutcylinder« benannten Gebilde bei allen Formen der Leukämie ausnahmslos erheblich vermehrt gefunden.

Als letzten, wenn auch keineswegs constanten Befund im leukämischen Blut, sind noch die Charcot-Leyden'schen Krystalle zu erwähnen, welche sich niemals unmittelbar nach Entnahme des Bluttropfens im frischen Präparat vorfinden, sondern erst während der Untersuchung nach verschieden langer Zeit, in verschiedener Menge und Grösse allmälig aufschiessen und auskrystallisiren. Ich habe sie stets nur in solchem Blut gefunden, welches auch besonders reich an eosinophilen Zellen war, und ganz besonders bei den myelogenen Formen der Leukämie.

Man findet die Charcot'schen Krystalle in verschiedenen Krankheitsproducten bei Menschen, welche eosinophile Zellen in vermehrter Menge im Blute haben. So bei Asthmatikern im Sputum, welches unmittelbar nach einem asthmatischen Anfall entleert wurde. Je länger man dasselbe unter dem Mikroskop beobachtet, umso mehr und umso grössere Krystalle bilden sich unter den Augen des Beobachters. Gleichzeitig findet man im Blut und im Sputum solcher Asthmatiker reichliche eosinophile Zellen. Das Gleiche gilt für Nasenpolypen. Bei der Untersuchung derselben finden sich reichliche Krystalle und eosinophile Zellen, letztere auch reichlich im Blute derjenigen Personen, von denen die Nasen-

polypen stammen. Ich glaube nun in solchen Fällen, ebenso wie bei der Untersuchung leukämischen Blutes beobachtet zu haben. dass in dem gleichen Verhältnisse, in welchem die Charcot'schen Krystalle auskrystallisiren, die eosinophilen Zellen an Zahl und Dichtigkeit der Körnung abnehmen. Daraus würde hervorgehen, falls die Beobachtung richtig ist, dass sie aus den Körnungen der genannten Zellen hervorgehen. Im Knochenmark finden sich diese Krystalle bereits unter normalen Verhältnissen, wahrscheinlich sind sie auch in der Milz bereits vorgebildet. Bei Leukämischen bilden sie sich sehr häufig bald nach dem Tode und überziehen in der Form eines glitzernden, krystallinischen Beschlages von verschiedener Dicke die meisten, namentlich drüsigen Organe (Leber, Milz etc.). Ueber ihre chemische Beschaffenheit ist nichts Sicheres bekannt; nach Schreiber bestehen sie aus einer Verbindung von Phosphorsäure und einer organischen Base.

E. Neumann hat neuerdings seine Ansicht über diese Krystalle bei Leukämie geäussert (Virchow's Archiv, Bd. CXVI). Ich hebe aus dieser Arbeit folgende Stelle hervor: »Ich möchte die Aufmerksamkeit auf eine Beobachtung lenken, die zu Gunsten der Ansicht spricht, dass der Ursprung der Krystalle auf das Knochenmark zurückzuführen ist. Es gibt nämlich gewisse Fälle von Leukämie, in welchen das pathologisch veränderte Knochenmark die Fähigkeit, diese Krystalle bei eintretender Zersetzung auszuscheiden, verliert, und in welchen alsdann auch trotz der bisweilen sehr hochgradigen hyperplastischen Schwellung der Milz und der Lymphdrüsen keine Krystalle im Blut sich bilden. Zwar haben einige Autoren in dieser Krystallbildung einen regelmässig wiederkehrenden Befund bei der Leukämie erblicken wollen, so hat sich z. B. Zenker dahin geäussert, dass man wohl in jedem Falle von Leukämie, in dem man ernstlich darnach sucht, die Krystalle finden werde, und auch Cohnheim spricht von der bemerkenswerthen Constanz, mit der dieselben sich im leukämischen Blut auszuscheiden pflegen. Diese Darstellung entspricht indess nicht den Thatsachen: schon früher habe ich hervorgehoben, dass das Auftreten der Krystalle sich auf die, allerdings die grosse Mehrzahl bildenden Fälle zu beschränken scheint, in denen die ein- oder mehrkernigen Leukocyten des Blutes sich durch ihre Grösse und ihren Protoplasmareichthum auszeichnen und die diese Elemente in dichter Anhäufung einschliessenden Blutgerinnsel der Leiche ein eiterähnliches, grünlichgelbes Aussehen darbieten, während dagegen die Krystallbildung ausbleibt in den selteneren Fällen, in denen das Blut grösstentheils kleine Lymphocyten mit sehr spärlichem Protoplasma enthält und die cruorfreien Coagula eine mehr weisse oder blassröthliche Farbe besitzen.«

Beziehungen des Blutes zu den blutbereitenden Organen. Höchst wahrscheinlich steht die Zunahme der weissen und die Abnahme

der rothen Blutkörperchen in genetischem Zusammenhang miteinander. Virchow und Andere nahmen eine Behinderung der Umwandlung der weissen Elemente in rothe an, während Neumann und Litten die Leukämie sich oft auf dem Boden einer schon bestehenden Anämie entwickeln lassen. Das Auftreten der rothen kernhältigen Blutkörper beruht auf der Mitbetheiligung des Knochenmarks an dem Krankheitsprocesse. Ferner scheint aus den bisherigen Beobachtungen soviel hervorzugehen, dass das Auftreten grosser Mengen von Markzellen im Blut darauf hinweist, dass sie beim leukämischen Erkrankungsprocess in gesteigertem Masse aus den Bildungsstätten, namentlich dem Knochenmark, in die Blutbahn übertreten, wo sie einem Rückbildungs- oder Reifungsprocess anheimfallen, wobei sie unter Umständen die eosinophile Körnung annehmen können. Von anderer Seite (Biesiadecki und Kottmann) ist aber auch für eine andere Auffassung der Leukämie plaidirt worden, welche allerdings einen Bruch mit der bisherigen, fast allgemein giltigen Auffassung der Pathogenese der Leukämie bedingt, indem sie dieselbe als selbstständige Blutkrankheit hinstellt, im Gegensatz zu der Annahme, dass ihre Entstehung von pathologisch-anatomischen Veränderungen der blutbereitenden Organe abhänge. Diese Auffassung basirt ganz vorzugsweise auf dem bekannten von Leube und Fleischer beschriebenen Falle, in welchem hochgradige leukämische Blutbeschaffenheit bei intacter Milz und Lymphdrüsen gefunden wurde, während das Knochenmark roth und hyperplastisch war und zahlreiche rothe kernhältige Blutkörper und Markzellen enthielt. Nach Neumann würde der Fall in der Weise aufzufassen sein, dass unter dem Einfluss der vorher bestehenden Anämie eine compensatorische Steigerung der physiologischen blutbildenden Thätigkeit des Knochenmarks Platz greift, welche schliesslich, über das Mass hinausgehend zur pathologischen Hyperplasie und zur Leukämie führt. Erwähnenswerth dürfte vielleicht auch die Thatsache sein, dass man eine Abnahme der Leukocyten bei der Leukämie beobachtet hat unter dem Einflusse acuter Krankheiten, ganz besonders aber unter dem Einflusse der Infectionskrankheiten, wie Pneumonie, Typhus etc.

Verlauf.

Der Verlauf der Leukämie ist meist chronisch. Als Durchschnittsdauer darf man ein bis höchstens zwei Jahre rechnen, doch kommen Fälle von exquisit acutem Verlauf zur Beobachtung. Diese in der Literatur zerstreuten casuistischen Mittheilungen hat kürzlich Ebstein gesammelt und als acute Leukämie beschrieben. Diese Abtrennung der schneller verlaufenden Fälle hat bis jetzt über das Wesen des Erkrankungsprocesses kein neues Licht verbreitet. Ich selbst habe bisher wohl die am acutesten

verlaufenden Fälle beschrieben; einen im Anschlusse an perniciöse Anämie, welcher in drei bis vier Tagen unter den Erscheinungen myelogener Leukämie tödtlich verlief und durch die Section verificirt wurde, und einen zweiten, welcher sich in unmittelbarem Anschlusse an Influenza entwickelte und in ebenso kurzer Frist unter Entwicklung metastatischer Herde im Gehirn, in der Retina und in der Haut zum Tode führte.

Diagnose.

Die Erkennung der Leukämie ist nur mit Hilfe des Mikroskops zu stellen; mit diesem aber leicht. Bezüglich der Verwechslung mit Leukocytose ist hauptsächlich darauf hinzuweisen, dass letztere niemals eine dauernde und stetig zunehmende ist, wie es bei der Leukämie stets der Fall ist. Ueber das Auftreten derjenigen Formen der Leukocyten, welche das Blut vorwiegend zu leukämischem stempeln, ist vorher das Nöthige gesagt worden. Hat man mit Hilfe des Mikroskops die Diagnose der Leukämie gesichert, so ist nur noch die Art derselben festzustellen. Dies hat bezüglich der lienalen und leukämischen Form niemals die geringste Schwierigkeit; dagegen kann es schwer sein, im einzelnen Fall die Mitbetheiligung des Knochenmarks zu erkennen. Auch hiebei wird man sich ganz vorzugsweise auf die mikroskopische Untersuchung (s. o.) verlassen müssen, da die Schmerzhaftigkeit der Knochen, spontan und bei Beklopfung, kein zuverlässiges Kriterium bildet. Dagegen werden wir eine myelogene Leukämie zu diagnosticiren haben, wenn bei weissem Blut Milz und Lymphdrüsen normal sind.

Prognose.

Die Prognose wird von den Meisten letal gestellt; einige Autoren, besonders Mosler, weichen hievon ab und halten eine Heilung für möglich, vorausgesetzt, dass der Kranke im Entwicklungsstadium früh zur Behandlung kommt. Ich selbst habe unter einer sehr grossen Zahl behandelter Fälle keinen genesen gesehen, vielmehr endeten alle letal.

Behandlung.

Die Prophylaxis kommt insofern in Betracht, als man gewisse Krankheiten, in deren Gefolge man Leukämie hat auftreten sehen, mit besonderer Sorgfalt behandeln muss, um möglichst die Gefahr hinzutretender Leukämie zu verringern. Dies gilt namentlich von der Anämie, von Intermittens, Influenza, Traumen der Milz und Knochen, scrophulösen Drüsengeschwülsten, Darmleiden und eventuell von der Syphilis.

Die diätetische Behandlung steht bei der ausgebildeten Krankheit obenan, da es sich darum handelt, die Kräfte des Patienten zu erhalten. Von den meisten Autoren wird nach dieser Richtung hin stark eiweissreiche Kost empfohlen. Sehr wichtig ist das Verhältniss des Stoffverbrauches und namentlich des Eiweisszerfalles beim Leukämiker. Wir können aus Mangel an Raum darauf nicht näher eingehen, sondern wollen nur im Wesentlichen hervorheben, dass Pettenkofer und Voit in leichteren Fällen keine wesentliche Erhöhung des Eiweissumsatzes fanden, während in schwereren Fällen und besonders bei fortschreitender Kachexie die N-Ausscheidung unzweifelhaft erhöht ist. Der Hauptgrundsatz bei der Ernährung leukämischer Kranker muss darin bestehen, nichts zu reichen, was der Patient nicht zu assimiliren vermag. Es muss dies besonders hervorgehoben werden, weil die Leukämiker häufig an Dyspepsie und Darmkrankheiten leiden. Deshalb sollen allemal nur leicht verdauliche Nahrungsmittel verordnet werden. Es ist ferner darauf zu achten, dass in letzteren sämmtliche Nährstoffe, und zwar im richtigen Verhältniss vorkommen, dass unverdauliche Substanzen, wie Cellulose, zu viel Amylum etc. thunlichst vermieden werden. Den Verdauungsorganen dieser Patienten darf schon nicht viel zugemuthet werden; es muss ihnen im Gegentheil die Arbeit so leicht als möglich gemacht werden. Deshalb empfiehlt es sich, im Wesentlichen animalische Kost zu reichen, namentlich Milch, auch Kumys oder Kefir, ferner Eier und Fleisch, besonders das roh geschabte Rindfleisch, geschabten Schinken, Wild, Geflügel, Fleischpepton, Austern. Von Vegetabilien würden in Frage kommen: Weizenbrod, Semmel, Zwieback, Leguminosenmehl, Cacao, Spargel, Artischocken, Blumenkohl, Spinat, Kresse: von Genussmitteln Rothwein, gutes Bier, Fleischbrühe und Valentine's Meat juice, Brand's Meat essence u. a. Bei schwerem Marasmus würden eventuell ernährende Klystiere in Verwendung kommen. Im Grossen und Ganzen würde ich die diätetischen Vorschriften für die Ernährung Leukämischer dahin zusammenfassen: reichliche Zufuhr guter Fleischkost und Beschränkung amylum- wie zuckerreicher Kost, welche den Stoffwechsel verlangsamen könnten.

Ein weiterer Factor für die Behandlung ist geistige und körperliche Ruhe. Ein Leukämiker befindet sich nach dieser Richtung hin ganz ähnlich wie Jemand, der durch grosse Blutverluste oder durch Degeneration der Blutkörper anämisch geworden ist, nur dass die Ursache des Processes auf Hemmniss der Umwandlung farbloser Blutkörper in rothe beruht.

Kalte Bäder, namentlich Seebäder, welche vielfach empfohlen sind, werden nur ganz im Beginn der Krankheit nützen, namentlich in Fällen, bei welchen nervöse Störungen prävaliren. Bei vorgeschrittenen Fällen, bei denen eine gesteigerte Consumtion der Albuminate besteht, sind sie

sicher, schon wegen der energischen Wärmeentziehung, schädlich. Warme Bäder dagegen sind hier unbedingt zu gestatten, falls sie nicht schwächen; auf jeden Fall sollen sie nicht zu lange ausgedehnt werden.

Transfusion. Es lag nahe, bei einer Krankheit, deren hauptsächlichste Veränderung im Blut liegt, durch Transfusion Heilung zu schaffen; und so wurde sie zum erstenmale im Jahre 1863 von Blasius. und zwar mit ungünstigem Erfolge, ausgeführt. Später wurde sie noch bei zwei Kranken von Mosler ausgeführt und hatte vorübergehenden Erfolg. Weiteren Erfolg in der Therapie der vorliegenden Krankheit hat die Transfusion nicht zu erringen vermocht, und so ist sie zunächst in Deutschland und später auch in England und Amerika ziemlich vollständig vergessen worden — und meiner Ansicht nach mit vollstem Recht. Was sollte es selbst nützen, wenn wir eine Anzahl normaler rother Blutkörper in die Blutbahn des Leukämikers überführen könnten, und diese ihr kurzlebiges Dasein im fremden Blute auslebten, ohne dass sich an ihre Existenz eine neue Brut gesunder, das Blut verjüngender Elemente anschlösse? Im besten Fall ein kurzer Traum, zerplatzend wie eine Seifenblase, wenn es uns nicht gelingt, auf den Bluterzeugungsherd selbst regenerirend und verjüngend einzuwirken.

Medicamentöse Behandlung. Eine solche Hoffnung knüpfte man vorübergehend an das Arsen, welches eine grosse Rolle bei der Behandlung der Leukämie zu spielen berufen schien. Leider haben sich die an die Darreichung desselben geknüpften Erwartungen endgiltig nicht erfüllt, wenn auch nicht übersehen werden darf, dass vorübergehende Besserungen, namentlich im Verhältniss der rothen zu den weissen Blutkörpern, sowie Stillstand des Milztumors und selbst vorübergehende Detumescenz der Lymphdrüsen vorkommen. Man wird sich deshalb, namentlich in frühen Perioden der Krankheit, dieses Mittels mit Erfolg bedienen. Neben Abnahme der weissen und Zunahme der rothen Blutkörper hat man Verschwinden der hämorrhagischen Diathese, der Nachtschweisse und selbst Abnahme des Milztumors beobachtet. Ich selbst habe vorübergehend ganz gute Erfolge dieses Mittels, aber niemals eine Heilung beobachtet. Dies gilt auch für die ganz acut verlaufenden Fälle. Da die Arsenikpräparate leicht die Digestionsorgane angreifen, so sei man bei der Darreichung sehr vorsichtig! Am besten eignet sich der Liquor Kali arsen. (Solut. arsen. Fowleri), welcher 1% As_2O_2 enthält. Man verordnet denselben mit 3—4 Theilen Aqu. foeniculi verdünnt zu 0·01—0·5 g pro dosi in Tropfenform. Maximaldosis ist 0·5 g pro dosi, 2·0 g pro die. Man steigere die Dosis unter Berücksichtigung der Gewöhnung des Organismus, übersteige aber nicht die Maximaldosis, obgleich der Organismus meistens viel höhere Gaben ohne Intoxicationserscheinungen verträgt. Die subcutane Injection des Arsens hat für die Behandlung der

Leukämie keinerlei Vortheile. Wiederholt habe ich den arsenhältigen Levicobrunnen, der das Medicament in Form der arsenigen Säure enthält, lange Zeit fortbrauchen lassen, danach auch ganz geringe Abschwellung der Milz gesehen; indess hat diese Darreichung keinerlei wesentlichen Vortheil. Sehr wirksam fand Ebert die combinirte Darreichung von Solut. Fowleri mit Chin. sulf. bei einem Kranken, der an lymphatisch-lienaler Leukämie litt. Er beobachtete erhebliche Abschwellung der Milz und Drüsen und sah das Verhalten der Blutkörper von 1 : 12 bis auf 1 : 124 absinken, bis schliesslich normaler Blutbefund constatirt wurde. Die anderen Mittheilungen sind zu kritiklos und lückenhaft, um ein sicheres Urtheil zuzulassen. Jedenfalls verdient diese Behandlungsmethode bei der Hoffnungslosigkeit der sonstigen therapeutischen Massnahmen weitere Beachtung.

Die Chinarinde und Chininsalze sind vielfach therapeutisch in Berücksichtigung gezogen, und namentlich sind grosse und lang fortgesetzte Gaben von Chinin abwechselnd mit Eucalyptusöl und Piperin von Mosler empfohlen worden.

So viel steht fest, dass bei Durchsicht der Literatur viele Fälle angeblicher Heilungen durch Chinin auf andere Krankheiten als Leukämie bezogen werden müssen, namentlich Fälle von Malariamilztumoren und von Anämie oder Scrophulose mit Leukocytose. In reinen Fällen von Leukämie nützt die Chininbehandlung auf die Dauer ebensowenig als die Combination des Chinins mit Eisenpräparaten. Dasselbe gilt von den eisenhältigen Mineralwässern und dem Gebrauch der Stahlbäder.

Nach den guten Erfolgen, welche man mit der Phosphortherapie bei den malignen Lymphomen erzielt hat, unter deren Einfluss man nicht nur die Drüsengeschwülste schwinden, und die Leukocytose abnehmen sieht, lag es nahe, die gleiche Behandlungsmethode auch auf die Leukämie auszudehnen. Nach dieser Richtung hin haben sich namentlich englische Autoren verdient gemacht. Wenn auch bei der Leukämie unter dem Einfluss des Phosphors die vergrösserten Drüsen an Härte abnahmen und ihr Volumen kleiner wurde, auch die Anzahl der weissen Blutkörper sich erheblich verringerte, so sind sichere Fälle von Heilung nicht beobachtet, so dass das Mittel bei dieser Krankheit keine weitere Empfehlung verdient.

Dasselbe gilt von den Sauerstoffinhalationen, welche auf die Annahme einer verminderten Oxydationsfähigkeit des leukämischen Organismus hin empfohlen worden sind.

Die von Mosler empfohlene Tinct. Eucalypti glob. allein oder in Verbindung mit Piperin und Chinin soll durch Contraction die Milz verkleinern und dadurch auf den Allgemeinprocess günstig einwirken. Ich habe viele Versuche mit diesem Mittel allein und in der Mosler'schen

Combination angestellt, ohne jemals günstige Erfolge zu sehen und halte dasselbe für völlig nutzlos. Ganz dasselbe gilt für die Jodpräparate, namentlich auch für den Syr. ferri jodati sowie für den Leberthran mit und ohne Jodeisen.

Die Organtherapie hat man auch auf die vorliegende Krankheit, namentlich die myelogene Form, ausgedehnt, indem man Glycerinextracte der Fusswurzelknochen vom Kalbe den Patienten innerlich gab oder subcutan injicirte. Später gab man je nach der Form der Leukämie Tablets von Milz-, Lymphdrüsen- oder Knochenmarkextract. Ich habe vielfach diese Methode angewendet, ohne auch nur je die geringste Besserung wahrzunehmen. In jüngster Zeit hat man bei der Behandlung der Leukämie auch vielfach die Darreichung von Thyreojodin in Betracht gezogen. Man gab von drei Tabletten ansteigend bis 29 pro die, im Ganzen bis 240 Stück, welche Quantität circa 72 g Schilddrüsensubstanz entspricht. Man hat demnach eine Abnahme der Leukocyten bei der Leukämie beobachtet. Auch bei dieser Therapie habe ich keine wesentlich besseren Erfolge beobachtet; die Tablets stammten aus englischen Fabriken, vorzugsweise von Burroughs, Wellcome & Co. in London, und aus den Farbenfabriken von vormals Fr. Bayer in Elberfeld.

Locale Therapie. Diese richtet sich vorzugsweise gegen die Intumescenz der Milz und Lymphdrüsen und ist von der wahrscheinlich ganz irrigen Voraussetzung ausgegangen, dass die Erkrankung der genannten Organe den pathogenetischen Ausgangspunkt des Allgemeinleidens darstellt. Die günstigen Erfolge des Arsens führten Mosler dazu, die Injection der Fowler'schen Lösung direct in das Milzparenchym zu versuchen, nachdem er bereits bei nicht leukämischen Milztumoren günstige Resultate erzielt hatte. Er sah bereits nach zehn Injectionen innerhalb acht Wochen bedeutende Verkleinerung des Organs, welches derb, hart und höckerig wurde. Die Einspritzungen wurden gut vertragen. Mosler spricht sich über die Wirkung folgendermassen aus: »Mit der durch parenchymatöse Injectionen erzielten Zunahme der derben Beschaffenheit von Milztumoren, der theilweisen Verödung des Milzparenchyms in Folge der Hyperplasie und darauf folgenden Schrumpfung des Bindegewebes scheint, wenn auch keine Heilung der Leukämie, doch in günstigen Fällen wenigstens ein vorübergehender Stillstand des leukämischen Processes in der Milz erzielt werden zu können. Sehr oft werden die durch den Tumor bedingten subjectiven Beschwerden durch die Injection erheblich gemildert, ausserdem ist der moralische Einfluss, den der Kranke durch thatkräftiges Handeln hiebei erhält, nicht zu unterschätzen.« Jedenfalls erfordert diese Behandlungsmethode einige Cautelen, überdies vor Allem guten Kräftezustand, Fehlen stärkerer Anämie und Kachexie und Abwesenheit von hämorrhagischer Diathese. Ausser Arsen

hat man noch Ergotin und Jod zur parenchymatösen Injection empfohlen ersteres namentlich mit gutem Erfolg.

Zur Verkleinerung des Organs hat man weiter die Anwendung der Kälte, besonders in Form kalter Douchen auf die Milzgegend empfohlen. Botkin empfahl wie gegen andere Milztumoren, so auch gegen die leukämischen Faradisation der Milz; Anderen auch die locale Galvanisirung. Die Thatsache, dass durch percutane Elektrisirung die Grenzen des Milztumors verkleinert werden können, ist jedenfalls richtig, wovon man sich leicht überzeugen kann. Einen günstigen Einfluss auf den Verlauf der Krankheit selbst konnte ich ebenso wenig wie Riess u. A. wahrnehmen. Manche beobachteten danach beträchtliche Zunahme der Leukocyten. Aehnliches gilt von der Galvanopunctur, wobei man mehrere bis auf die Spitze isolirte Nadeln durch die Haut tief in die Milz einführt und dieselben dann mit dem negativen Pol in Verbindung bringt, während der positive auf die Bauchdecken aufgesetzt oder ebenfalls direct in die Milz eingestochen wird. Nach jeder Sitzung stellten sich in den beobachteten Fällen leichtes Fieber und leichte peritonitische Reizung ein, Erscheinungen, welche in anderen Fällen allerdings fehlten. Ein dauernder Erfolg war nicht zu constatiren; mehrmals schien die Milz etwas anzuschwellen. Auf jeden Fall darf man wohl die elektrische Behandlung der Milz bei Leukämischen als zwecklos widerrathen.

Die Splenektomie, welche wie bei nicht leukämischen Tumoren, so auch bei diesen wiederholt versucht worden ist, hat stets (Collier sammelte 16 Fälle, jedoch hat sich seitdem die Anzahl erheblich vermehrt) schnellen Tod zur Folge gehabt, und ist daher zu verwerfen, schon wegen der Gefahr der hämorrhagischen Diathese, welche jeden operativen Eingriff bei einem Leukämischen ganz besonders gefahrdrohend erscheinen lässt. Eine Anzahl von Splenektomien bei Leukämikern endete durch Verblutung letal. (Vgl. das Capitel der »Splenektomie«.)

Der Milztumor bei der Pseudoleukämie.

Unter Pseudoleukämie versteht man eine chronische, zur Kachexie führende Anämie, bei der sich ausser einer verhältnissmässig geringen Blutveränderung, die nur die rothen Blutkörper und deren Gehalt an Hämoglobin betrifft, und etlichen von dieser abhängigen Folgezuständen (unter denen wir hauptsächlich die hämorrhagische Diathese hervorheben) im Körper nichts Abnormes findet, als Anschwellung der Lymphdrüsen, der Milz oder beider.

Man unterscheidet, entsprechend der Leukämie, eine lienale, lymphatische und myelogene Form, je nachdem das eine oder andere blutbereitende Organ vorzugsweise erkrankt ist; Mischformen zwischen den beiden ersteren bilden die Regel.

Die vielen Namen, welche diese Krankheit erhalten hat (Adenie Trousseau's, Hodgkin's Disease, Anaemia splenica seu lymphatica, malignes Lymphom Billroth's, malignes Lymphosarcom (Langhans), Cachexie sans leucémie etc.) beweisen nur die grosse Unklarheit, in welcher man sich ihr gegenüber befunden hat und noch befindet.

Man findet post mortem eine weit verbreitete zellige Hyperplasie der Lymphdrüsen und lymphatischen Follikel, öfters zugleich mit Milzvergrösserung und massenhafte lymphoide Einlagerungen in das interstitielle Gewebe der Leber, Milz, Nieren und anderer Organe, Veränderungen, die vollkommen mit denen der Leukämie übereinstimmen können.

Aetiologie.

Die Krankheit besteht aus unbekannten Ursachen. Wahrscheinlich verdienen Reize, welche längere Zeit im Gebiet der erkrankten Drüsen ursprünglich eingewirkt haben, und Traumen, welche die Milz betreffen, sowie vorangegangene Intermittens und vielleicht Syphilis Beachtung; dagegen muss die Scrophulose auf strengste getrennt werden. Infectionserreger sind bis jetzt mit Sicherheit nicht gefunden worden. Wiederholt sind Ansiedlungen von Bacterium coli in pseudoleukämischen Milzen nachgewiesen worden, doch verdient dieser Befund wenig Beachtung. Männer erkranken häufiger als Frauen; Kinder werden nicht selten davon betroffen.

Pathologische Anatomie.

Die pseudoleukämische Milz ist pathologischanatomisch dadurch gekennzeichnet, dass sie vollkommen das Bild der einfachen Hyperplasie darbietet. Das Organ im Ganzen ist stets vergrössert; zum Mindesten auf das Doppelte seines normalen Volumens, doch kommen auch Tumoren von imponirender Grösse vor, die bis zum Nabel, ja bis tief ins Becken hinabreichen. Auf dem Durchschnitte ist das Parenchym von mässiger, etwas markiger Consistenz, ziemlich glatter, schön marmorirter Schnittfläche, auf der sehr grosse und sehr zahlreiche hellgraue Follikel von der gleichmässig frischrothen Pulpa sich abheben. Die Kapsel ist meist leicht verdickt, die Ränder abgerundet, glatt. Bei der mikroskopischen Untersuchung finden sich alle Zeichen einer einfachen Hyperplasie. Langhans berichtet (Virchow's Archiv, Bd. LIV) über den folgenden makroskopischen Milzbefund in einem Falle von Pseudoleukämie. Die

Milz ist stark vergrössert, 17 cm lang, 14 cm breit, 6 cm dick, steif. Ober- und Schnittfläche uneben durch Einlagerung äusserst zahlreicher, prominenter, weisser bis weissgelblicher, sehr derber Knötchen, von mittlerer Transparenz, die kleinsten miliar, die grössten 5 mm im Durchmesser, rund, länglich, verästelt, hie und da im Zusammenfliessen begriffen, polyedrisch abgeplattet oder namentlich die pheripheren keilförmig. Sie liegen sehr dicht und wiederholen Gestalt, Anordnung und Zahl der Follikel; wie diese, sind sie von Gefässen durchsetzt, deren Quer- und Längsschnitte als punkt- oder linienförmige einfache oder verästelte centrale Depressionen zu sehen sind. Zwischen ihnen liegen bald schmale, bald breitere Streifen der zähen rothbraunen Pulpa. Trabekel sind in letzterer noch hier und da sichtbar. Unter dem Mikroskop macht sich das erwähnte Verhältniss der Knoten zu den Gefässen noch deutlicher bemerkbar. In den Knoten tritt die feinkörnige, homogene, glänzende, nirgends deutlich faserige Grundsubstanz stärker hervor, besonders in den grösseren Knoten an deren peripheren Schicht. Die Lymphkörper sind in ihr in netzförmigen Zügen angeordnet. Auch sind zahlreichere vielkernige, auch wirkliche Riesenzellen vorhanden. Die grösseren Gefässe besitzen eine sehr dicke Adventitia; kleinere Gefässe sind nur sehr spärlich. Die Pulpa erscheint normal, aber stark comprimirt und enthält in den die Knoten direct umgebenden Schichten braunrothes Pigment.« Bei der mikroskopischen Untersuchung der Milz findet man nichts von dem gewöhnlichen Befund der Hyperplasie Abweichendes; charakteristisch für die Pseudoleukämie, ebenso wie für die Leukämie, sind die lymphoiden Einlagerungen in der Milz, Leber und Nieren, welche häufiger herdweise, zuweilen aber auch in ganz diffuser, gleichmässig über das ganze Organ verbreiteter Weise auftreten. Sie haben ihren Sitz vorzugsweise in dem neugebildeten Bindegewebe, welches sich in der Leber um die Acini herum, in den Nieren im interstitiellen Gewebe und in der Milz in der Peripherie der Follikel entwickelt hat.

Die Milzfollikel vergrössern sich bedeutend, werden hart und steif und zeigen unter dem Mikroskope eine Vermehrung der Lymphzellen und Verdickung des Reticulum, manchmal wirkliches Bindegewebe; die Umgebung wird nicht mitergriffen, sondern leidet nur durch Druck.

Die Erkrankung der Lymphdrüsen äussert sich ebenfalls in einer bedeutenden zelligen Hyperplasie, wodurch dieselben zu grossen weichen oder härteren Tumoren anschwellen. Dieselben haben eine weisse, weisslichgraue oder grauröthliche Schnittfläche und bilden aus den einzelnen geschwollenen Drüsen zusammengesetzte knollige Gruppen. Mikroskopisch findet man eine sehr reichliche Wucherung und Vermehrung der Lymphzellen, so dass das Netzwerk der Drüse von den zelligen Elementen ganz verdickt ist. Bei den sogenannten harten Formen tritt die Bindegewebsentwicklung

und Verdickung des Reticulum mehr in den Vordergrund, obgleich nebenbei die Vermehrung der Lymphzellen ebenfalls stattfindet. Dass eine principielle Scheidung zwischen härteren und weicheren Formen dieser Geschwulst zulässig ist, möchte ich nicht zugeben. Man hat auch die Neubildung durch die Drüsenkapsel hindurch auf das umgebende Gewebe überwuchern gesehen.

Hyperplastische Processe findet man auch in den Tonsillen und in den lymphatischen Apparaten des Darmes. Bei der bacteriologischen Untersuchung pseudoleukämischer Milzen sind zahlreiche Ansiedelungen von Bacterium coli gefunden worden, gleichwie bei der Leukämie (Kelsch und Vaillard, Fermi, Gabbi und Barbacci). Es sind jedoch durchaus mit Recht schwerwiegende Bedenken dawider erhoben worden, dass man diesen Bakterienbefund ätiologisch mit der Grundkrankheit in Beziehung bringt.

Symptomatologie.

Keine noch so subtile Schilderung kann eine Vorstellung von den verschiedenartigen Symptomenbildern und dem wechselnden Verlauf geben, welchen diese Krankheit darbietet. Indess sind die scheinbar noch so verschiedenartigen Krankheitsbilder doch alle auf einem gleichartigen Boden entsprossen und durch zahllose unmerkliche Uebergänge untereinander verbunden. Als Grundlage für das Wesen der Krankheit ist festzustellen, dass sie ihren Ausgang von Milz und Lymphdrüsen oder beiden nimmt. Wenn man diesen Standpunkt als wesentlich nicht anerkennt, so ist sie als eigene Krankheit nicht mehr zu halten.

1. Bei den reinen Formen der Leukämia lienalis findet man neben der Kachexie meistens einen sehr beträchtlichen harten Milztumor, der bis ins Becken hinabreichen und mit Perisplenitis verbunden sein kann. Neben dieser imponirenden und das Krankheitsbild vollständig beherrschenden Milzgeschwulst treten etwaige gleichzeitig vorhandene Drüsenschwellungen sehr in den Hintergrund. Man hat diese Form unter dem Namen der Anaemia splenica als eine eigene besondere Krankheitsform beschrieben, doch ohne jeden zwingenden Grund, denn es steht ganz in dem Belieben des Beobachters, ob er in dem Krankheitsbild eine allmälig zunehmende Anämie mit gleichzeitiger Entwicklung eines grossen Milztumors erblicken will oder eine schwere Form der essentiellen Anämie mit secundärer Milzvergrösserung.

2. Die rein lymphatische Form der Pseudoleukämie ist ausgezeichnet durch die Anschwellung der Lymphdrüsen, ohne Neigung zur Eiterung und Verkäsung. Wo dies vorkommt, ist die Complication durch accidentelle Veranlassung bedingt. Je nachdem die Menge der zelligen Elemente vermehrt, oder das Reticulum verdickt ist, unterscheidet man

eine weiche und harte Form des Lymphoms. Die Schwellung betrifft meist zuerst die Drüsen am Halse, dann die Supraclavicular- und Axillardrüsen, endlich die Inguinaldrüsen, erst später erkranken die innerlich gelegenen Bronchial-, Mesenterial- und Retroperitonealdrüsen. Indess wird weder eine bestimmte Reihenfolge der Erkrankung eingehalten, noch ist es nöthig, dass jedesmal alle genannten Drüsengruppen in das Bereich der Erkrankung einbezogen werden. Nicht selten entwickelt sich die Drüsenschwellung, welche übrigens ganz schmerzlos verlaufen kann, unter Temperaturerhöhungen, welche im weiteren Verlauf der Erkrankung gänzlich fehlen können. Die Milz braucht sich bei dieser Form an der Erkrankung nicht zu betheiligen; häufiger jedoch ist dies der Fall, wenn es auch nur zu geringen Volumszunahmen des Organs kommt. Gowers fand unter 97 Fällen von lymphatischer Pseudoleukämie die Milz nur 17mal unbetheiligt.

Wir müssen in das Gebiet dieser Erkrankung vorzugsweise diejenigen Drüsengeschwülste rechnen, welche wir nach dem Vorgang von Winiwarter, Billroth u. A. als malignes Lymphom (Lymphadenom, Lymphosarkom von Langhans) bezeichnen. Diese Autoren unterschieden von den anderen Drüsentumoren jene rasch wachsende Form von multiplen Geschwülsten, welche, zuerst die Drüsen einer bestimmten Körperregion, zumeist am Halse befallend, schnell auf benachbarte Drüsengruppen übergehen, alsdann die Lymphdrüsen der Achselhöhle, der Inguinalgegend ergreifend, auch auf die grossen Körperhöhlen, die Bronchial- und Abdominaldrüsen sich erstrecken, um schliesslich Metastasen in die inneren Organe zu setzen. Ihre Localisation folgt stets den Lymphbahnen. Auch die grössten Tumoren haben keine Tendenz zur Ueberschreitung der ihnen durch das Organ gesetzten Grenzen; weder greifen sie in das benachbarte Gewebe über, noch ziehen sie die nächsten Lymphdrüsen in ihr Bereich. Jede Drüse erkrankt gesondert. Die Intumescenz aller einer bestimmten Körperregion unterstellten Lymphapparate ergibt Geschwülste von gewaltiger Grösse, in denen man aber stets durch die Palpation die einzelnen Drüsengruppen von einander abgrenzen kann. Die Haut über den Tumoren ist frei verschieblich und ohne entzündliche Veränderungen. Die Intumescenzen, aus welchen die einzelnen Drüsengruppen sich zusammensetzen, verwachsen weder mit der Nachbarschaft, noch miteinander. Schmerzhaftigkeit auf Druck besteht nicht.

Penzoldt und Fleischer beschrieben einen Fall von Uebergang eines malignen Lymphoms in lymphatische Leukämie.

Scharf von den malignen Lymphomen zu trennen ist die Lymphosarkomatose Virchow's, zu der die allgemeine Anämie in keinem anderen Verhältnisse steht, als zu jeder Sarkomatose von gleicher Bösartigkeit. Das Sarkom der Lymphdrüsen, welches häufig in seiner Erscheinungs-

weise grosse Aehnlichkeit mit dem Lymphom hat, unterscheidet sich von ihm durch seine Neigung zur Heteroplasie und zur Verlöthung der einzelnen, an einander gelegenen Tumoren. sowie durch andere entzündliche Symptome.

3. Bei der reinen Form der myelogenen Pseudoleukämie würde man die gleiche Erkrankung des Knochenmarks zu erwarten haben, wie bei der entsprechenden Form der Leukämie. Ich habe allen Grund anzunehmen, dass derartige Fälle noch nicht beobachtet worden sind; überdies wäre es wohl auch kaum möglich, dieselben während des Lebens mit Sicherheit zu diagnosticireu. In den Fällen von Pseudoleukämie, welche ich selbst secirt habe, fand ich das Knochenmark in derselben Weise verändert, wie wir es bei der perniciösen Anämie anzutreffen pflegen.

Die allgemeinen Symptome betreffen die Anämie (Schwindel, Ohnmachten, Dyspnoe, Oedeme), die hämorrhagische Diathese, Fieberbewegungen, welche keinen bestimmten Typus erkennen lassen, Herzklopfen, Kleinheit des Pulses, Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Dyspepsie, zeitweilige und sehr hartnäckige Durchfälle, Leberschwellung, hydropische Erscheinungen, namentlich Anasarca, Schweisse, gelegentlich unerklärliche Schmerzen an verschiedenen Stellen des Körpers. So beobachtet man namentlich enorm heftige Schmerzen, die vom Bauch ihren Ausgang nehmen und nach den unteren Extremitäten ausstrahlen. Als Ursachen derselben hat man wiederholt stark geschwollene Retroperitonealdrüsen gefunden, welche auf die nach den Beinen ziehenden Nervenstämme drückten. Gelegentlich können die intumescirten Drüsen in der Inguinalgegend auch zu Stauungsödem der Beine Veranlassung geben. Durch den Druck der lymphatischen Tumoren können auch an anderen Stellen Compressionserscheinungen hervorgerufen werden; so Schling- und Athembeschwerden, durch den Druck auf den Vagus Herzerscheinungen, durch Compression der Abdominaldrüsen gelegentlich Ikterus und Ascites. Die Tonsillen werden häufig ebenfalls geschwollen angetroffen, desgleichen die Gland. circumvallatae des Zungenrückens.

Unter den Complicationen dürften Entwicklung von Lymphomen und Sarkomen in der Haut, sehr anhaltende und heftige Bronchialkatarrhe, sowie namentlich Tuberculose, Beachtung verdienen.

Das Blut. Die hochgradigste Anämie ohne auffallende Vermehrung der weissen Blutkörper ist das prägnanteste Symptom der Krankheit. Nur gelegentlich ist eine deutliche Leukocytose, d. h. eine einseitige Vermehrung der polynucleären Formen der Leukocyten nachweisbar. Die Zahl der rothen Blutkörper ist vermindert, der Hämoglobingehalt erheblich herabgesetzt und mehr, als der Abnahme der rothen Körperchen entspricht. Man beobachtet zuweilen rapides Absinken des Hämo-

globingehaltes in ganz kurzer Zeit, so in einem Fall innerhalb einer Woche von 85% auf 40%, ohne dass gleichzeitig eine Hämoglobinurie oder deutlich erkennbare Hämoglobinämie nachweisbar wäre. — Poikilo- und Mikrocyten kommen regelmässig vor, dagegen fehlen die Megalocyten. Normoblasten (die kleinen rothen, kernhältigen Blutkörper) fehlen fast niemals in vereinzelten Exemplaren, dagegen kommen die Gigantoblasten nur bei gleichzeitiger, sehr hochgradiger Anämie vor. Die Zahl der eosinophilen Zellen ist nicht auffallend vermehrt, ebensowenig als die der blutkörperchenhältigen Zellen im Blut, während sie in der Milz massenhaft gefunden werden. Die Blutplättchen sind nach meinen eigenen Untersuchungen constant erheblich vermehrt. Als eigenartig gegenüber den sonstigen Analogien mit der Leukämie wäre noch hervorzuheben, dass im Blute der Pseudoleukämischen niemals Charcot'sche Krystalle gefunden werden.

In jüngster Zeit sind von verschiedener Seite unter dem Namen der »infectiösen Pseudoleukämie« (Pel) und des »chronischen Rückfallfiebers« (Ebstein) Fälle von Pseudoleukämie mit eigenthümlichen recurrirenden Fieberperioden beschrieben worden. Diese Fälle, welche in ausserordentlich übereinstimmender Weise, meist in Jahresfrist, verlaufen, sind ausgezeichnet durch zunehmende Anämie und Kachexie, durch periodenweise auftretendes Fieber, durch Anschwellung der Milz, Leber, mesenterialen und retroperitonealen Lymphdrüsen, zuweilen durch Ikterus, durch dauernd anhaltende Diazoreaction und Abnahme des Hämoglobingehaltes. Die Kranken machen während der Dauer ihrer Krankheit 7 bis 10 und mehr Fieberperioden von 5-, 7-, 11-, ja selbst 22tägiger Dauer durch. Zwischen den Fieberperioden liegen ebensoviele fieberfreie Intervalle, die ebenfalls 7, 9, 13 Tage und darüber andauern können. Die einzelnen Fieberperioden, welche von Frösten eingeleitet sein können, bieten einen ausgesprochen remittirenden, staffelförmig auf- und absteigenden Typus dar. Während ihres Bestehens pflegt die Milz, die in der Apyrexie etwas abgeschwollen war, an Grösse wieder erheblich zuzunehmen. Gelegentlich können auch die äusserlich gelegenen Drüsen anschwellen, ganz vorzugsweise aber handelt es sich um die bronchialen, retroperitonealen und mesenterialen Lymphdrüsen. — Die bacteriologische Untersuchung, sowie die Culturversuche auf den verschiedensten Nährböden haben auch in diesen Fällen, sowie in den gewöhnlichen, fieberfrei verlaufenden Fällen von Pseudoleukämie stets negative Resultate ergeben.

Von älteren Autoren traten Canstatt, Scharlau, Führer für Vergrösserung der Milz bei der Chlorose ein. Diese Autoren beschreiben die Milz in solchen Fällen als beträchtlich vergrössert, blassroth, auf dem Durchschnitt sehr saft- und parenchymreich, von weichkörnigem Bruch. Chvostek (Wiener klinische Wochenschrift, 1893) fand auf der medicinischen Klinik zu Wien bei 56 Fällen von Chlorose 21 Vergrösserungen

der Milz. In einer Reihe von Fällen konnte übereinstimmend ein Zurückgehen des vorhandenen Tumors mit dem Zurückgehen der übrigen Krankheitssymptome und mit der Besserung des Blutbefundes constatirt werden. Bei dem Fehlen jedes andern ätiologischen Momentes ist diese Deutung zulässig. Mithin ist der Tumor nicht accidentell, sondern steht mit der Erkrankung im Zusammenhang. Diese Fälle von Chlorose mit tastbaren Milztumoren von geringerer oder derberer Consistenz bilden den Uebergang zu den Fällen von lienaler Pseudoleukämie (namentlich bei Kindern) oder Anaemia splenica. In den anämischen Fällen von Milzvergrösserung fand sich eine Abnahme bis auf 1,900.000 rother Blutkörper in einem Cubikmillimeter, stets bedeutende Herabsetzung des Hämoglobingehaltes aut 20—56% (Fleischl), der Färbe-Index schwankte innerhalb der Grenzen von 0, 44 bis 77. Vermehrung der Leukocyten war oft vorhanden, verlor sich aber mit der Verkleinerung des Milztumors (neutrophile Leukocytose). Die Prognose scheint durch den Milztumor nicht wesentlich verschlechtert zu werden. Dass scheinbar sehr schwere Anämien mit enormen Milztumoren, die ganz das Bild der Anämia splenica darbieten, sich zurückbilden können und zwar in relativ kurzer Zeit (zwei Monate), zeigt ein Fall von Chvostek, bei welchem die Milz den Rippenbogen um 14·5 cm überragte; Drüsen nicht wesentlich geschwollen, Blut bis auf 1,360.000 rother Blutkörper gesunken, 4000 weisse; Verhältniss von 340 : 1. Hämoglobingehalt 20%, keine Geldrollenbildung. Zwei Monate später Milz erheblich verkleinert, Alles wesentlich gebessert. Im Blut 4½ Millionen rother, 4600 weisser Blutkörper, Verhältniss der weissen zu den rothen = 1 : 944. Hämoglobingehalt = 75%. Von 100 Leukocyten: polynucleäre = 75%, Lymphocyten 20%. Uebergangsformen = 4%, eosinophile Zellen = 1%.

Diagnose.

Bei der Diagnose der Pseudoleukämie ist zunächst zu beachten, dass man bei Erwachsenen, aber noch ungleich häufiger bei Kindern chronische Milztumoren von nicht unerheblicher Grösse antrifft, ohne dafür irgend einen ätiologischen Anhaltspunkt nachweisen zu können. Da namentlich bei Kindern recht häufig gleichzeitig eine hochgradige Blässe gefunden wird, und das Blut keinen ausschlaggebenden Befund darbietet, so ist häufig zwischen einer Pseudoleukämie und einer mit Milzschwellung verbundenen einfachen Anämie keine scharfe Grenze zu ziehen. Derartige Fälle, in denen geschwollene Cervical- und Supraclaviculardrüsen das Bild noch verwirrender und täuschender gestalten können, beobachtet man zuweilen nach mehrwöchentlichen Diarrhöen oder Erbrechen. Da bei dem geschilderten Symptomencomplex allmälig sich Leucocytose entwickelt, so ist hierin wiederholt ein Ueber-

gang von Pseudoleukämie in wirkliche Leukämie gesehen worden. Die richtige Deutung dieser Fälle und die davon abhängige Prognose ist oft ausserordentlich schwer; man wird dabei zu berücksichtigen haben, dass die Pseudoleukämie eine Krankheit von ausgesprochen progressivem Charakter ist; dies zeigt sich namentlich bei der Betheiligung der Lymphdrüsen. Diese werden, wenn sie einmal angeschwollen sind, nur in den seltensten Fällen rückgängig, vielmehr nehmen sie an Grösse zu, während gleichzeitig benachbarte Drüsen oder entfernt liegende Drüsengruppen in den Krankheitsprocess mit einbegriffen werden. Sie haben niemals die Tendenz, miteinander zu verschmelzen oder zu vereitern, respective zu verkäsen, vielmehr bleiben sie isolirt und können einzeln deutlich in ihrer ganzen Circumferenz abgetastet werden. Die Haut über ihnen bleibt intact, sie verwachsen nicht mit der Haut und kommen nicht zur Abscedirung. Mit Berücksichtigung dieser Momente wird man die lymphatische Form der Pseudoleukämie meistens richtig erkennen; viel schwieriger sind jene zuerst geschilderten Fälle von Anämie mit Milzschwellung, in denen es sich darum handelt, ob eine, wenn auch hochgradige Form von einfacher Anämie, die einer Rückbildung und Heilung fähig ist, vorliegt oder eine lienale Pseudoleukämie. In solchen Fällen wird die Diagnose oft genug unklar bleiben, und nur der weitere Verlauf kann dabei das Dunkel lichten. Auch hier werden das beständige Fortschreiten des Krankheitsprocesses, die zunehmende Kachexie, die Oedeme, endlich Klarheit schaffen, vielleicht erst nach langer Beobachtungsdauer.

Eine Verwechslung der lymphatischen Pseudoleukämie mit anderen Krankheiten kann kaum oder nur äusserst selten vorkommen. Die tuberculösen Lymphdrüsengeschwülste sind selten so multipel und haben die Tendenz zur Vereiterung und Verkäsung in hohem Masse. Dasselbe gilt von den scrophulösen Lymphdrüsengeschwülsten, die meistens am Nacken und Halse ihren Sitz haben. In ganz besonders schwierigen und wichtigen Fällen hat man zum Zweck der Differentialdiagnose eine Drüse exstirpirt und auf Grund der mikroskopischen Untersuchung die Diagnose gestellt. Die Vereiterungen, Verkäsungen und Verkalkungen im Centrum der Drüse sprechen stets für einen tuberculösen und scrophulösen Process, während zellige Hyperplasie mit und ohne Verdickung des Reticulum zu Gunsten der Pseudoleukämie spricht.

Wie schwierig unter Umständen die Differentialdiagnose zwischen lienallymphatischer Pseudoleukämie und Lymphosarkom der Milz sein kann, lehrt folgender Fall:

Bei einem 15jährigen Knaben, der sonst gesund war, entwickelte sich eine Geschwulst in der linken oberen Halsgegend, welche sich bei der Exstirpation als ein Lymphom erwies. Die Heilung ging glatt von

statten. Ein halbes Jahr darauf stellten sich an Intensität allmälig zunehmende Schmerzen in der linken Bauchseite bei ungestörtem Allgemeinbefinden ein. Die Milz vergrösserte sich immer mehr und stellte schliesslich eine unterhalb des linken Rippenbogens nachweisbare Geschwulst von sehr beträchtlicher Grösse dar, welche sehr beweglich war, und welche nach Lage, Configuration und Consistenz nur als der Milz zugehörig angesprochen werden konnte. Es wurde die Laparotomie ausgeführt und ein Tumor von 2 kg Gewicht exstirpirt. Bei der Untersuchung stellte es sich heraus, dass der Tumor von der Milz ausging, und dass dieselbe eine Neubildung beherbergte, welche als Sarkom oder Lymphosarkom erkannt wurde. Am Hilus fanden sich zahlreiche Drüsenmetastasen. Veränderungen des Blutes waren weder vor der Operation vorhanden gewesen, noch konnten sie später nachgewiesen werden. Auch die Heilung dieser zweiten Operation ging glatt von statten. Beide Geschwülste sind als coordinirt aufzufassen.

Prognose.

Die Krankheit hat einen chronischen Verlauf und kann unbeeinflusst ein halbes bis ein ganzes Jahr und darüber dauern. In einzelnen Fällen hat man einen acuten und subacuten Verlauf beobachtet. Die meisten führen zum Tode, doch kommen auch Fälle vor Heilung und Besserung vor, jedoch ist man niemals vor Recidiven gesichert. Die relativ günstigste Prognose gestatten die lymphatischen Formen.

Behandlung.

Bezüglich der allgemeinen und diätetischen Behandlung verweise ich auf die gelegentlich der Therapie der Leukämie gegebenen Vorschriften.

Von Medicamenten geniesst der Arsenik das grösste Vertrauen, welches er den Empfehlungen Winiwarter's, Billroth's u. A. verdankt. Man wendet denselben innerlich, subcutan und parenchymatös an. Die Wirkung des Medicaments bei äusserlichem Gebrauch ist eine dynamische, welche bei stärkerer Anwendung eine entzündliche, reizende werden muss. Der Umstand, dass pathologische Zellen der reizenden Wirkung des Arsens weniger Widerstand leisten, als normale, ist für die Therapie von allerhöchster Bedeutung. Man darf daraus schliessen, dass auch bei innerlichem Gebrauch die dynamische Wirkung des Mittels, welche den normalen Zellen zuträglich ist, die anomalen schädigen und allmälig dem Untergang entgegenführen müsse. Wir dürfen weiter den Schluss ziehen, dass auch dem innerlichen Gebrauch des Arsens eine heilende Wirkung zukomme.

Man hat wiederholt mit gutem Erfolg den innerlichen Gebrauch mit den parenchymatösen Injectionen verbunden. Intoxicationserscheinungen treten viel früher bei internem Gebrauch auf (Brennen im Schlund, Koliken, Diarrhöen, juckende Exantheme u. A.) und zwingen bei kachektischen Patienten zum Aussetzen der Cur.

Der Ort der Injection ist ganz irrelevant für die allgemeine Behandlung; die Tumoren des ganzen Körpers werden in gleicher Weise durch das Arsen beeinflusst, wo auch immer man injicirt, nur dass die Deponirung grösserer Arsenmengen in die betreffenden Zellen eine schnellere Resorption begünstigt.

Der Einfluss des Arsens auf die Tumoren äussert sich zunächst in einer sichtbaren Intumescenz, welche manchmal schon nach wenigen Tagen bemerkbar wird. In den ersten Wochen der Cur geht die Resorption der Tumoren oft mit wunderbarer Rapidität vor sich; späterhin geschieht sie, wenn auch stetig, so doch langsamer. In einem Zeitraum von 6—8 Wochen verkleinern sich Geschwülste von Hühnereigrösse bis zu derjenigen einer Kirsche, kleinere entsprechend weniger. Zuerst und am auffälligsten nehmen die Halsdrüsen an Umfang ab, offenbar weil sie am intensivsten der Einwirkung des Arsens ausgesetzt sind. Aber gleichzeitig mit ihnen involviren sich auch die übrigen Lymphdrüsen, namentlich auch die innerlichen, z. B. die retroperitonealen, bronchialen etc. Schliesslich verkleinern sich auch die hypertrophischen Tonsillen. Von fühlbaren Veränderungen lässt sich nichts weiters, als eine Induration der Drüsen nachweisen. Ihre Trennung und Unabhängigkeit von einander, die stets vorhanden und ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal von den Sarkomen bildet, wird ausgesprochener. In denjenigen Fällen, in welchen auch die Milz und Leber vergrössert waren, gehen auch diese zurück.

Bei Anwendung des Arsens gegen Lymphome etc. steigert sich manchmal trotz subjectiver Erleichterung, und nachdem vorher der Appetit eine Besserung erfahren hat, die bestehende Kachexie. Die Kranken sehen elender aus, magern ab, ihre Haut wird welk und färbt sich fahl, graugelb. Erst wenn das Mittel ausgesetzt wird, erholen sie sich.

Im Zusammenhang damit, aber auch allein, zeigt sich am häufigsten nach parenchymatösen Arsenikinjectionen oder auch nach innerlichem Gebrauch S t e i g e r u n g der K ö r p e r w ä r m e, entweder nach den ersten 4—5 Dosen, oder auch erst nach 2—3 Wochen. D a s F i e b e r hat einen intermittirenden Typus (Quotidiana), oder ist continuirlich mit abendlichen Exacerbationen (bis 39·5° C.) und morgendlichen Remissionen. Es nöthigt oft, die Cur zu unterbrechen, beginnt mit Wiedereinleiten derselben und kann schliesslich zu hektischem Fieber ausarten. Es verschwindet nicht

immer unmittelbar nach dem Aussetzen des Arsens, sondern kann auch ziemlich lange Zeit, bis vierzehn Tage, anhalten.

Ganz besonders bemerkenswerth ist die Beobachtung, dass auch bei innerlichem Gebrauch von Solut. Fowleri an Drüsengeschwülsten entzündliche Veränderungen vereinzelt auftreten können. Wo das Mittel einen Erfolg hat, tritt in dem Masse, als die Geschwülste sich verkleinern, eine grössere Härte, Derbheit und eine grössere Verschmelzung derselben ein. Auch hier kann Entzündung, Eiterung und Abscedirung des Tumors eintreten.

Im Grossen und Ganzen übt das Arsen einen günstigen Einfluss auf das Allgemeinbefinden und die Ernährung aus, es erregt gesteigerte Esslust und verbessert häufig die Verdauung. Auch die Herzkraft erfährt eine andauernde Steigerung, was aus der Beschaffenheit des Pulses hervorgeht. Hebung der psychischen Stimmung, des Muthes und der Zuversicht treten unverkennbar hervor. Wo wegen Diarrhöe die Nothwendigkeit vorliegt, das Mittel auszusetzen, gibt man mit Erfolg Opiate. Schon 5 Tropfen der Tinct. opii simpl. wirken beruhigend. Arsenik kann durch Blähungen, Druck auf den Magen und das Zwerchfell hochgradige Beängstigung, Dyspnoe, selbst Collaps, hervorrufen, desgleichen Eingenommenheit des Kopfes und Schwindelgefühl. Auch hier werden wir durch Opiate Erleichterung schaffen.

Alles in Allem genommen, haben wir im Arsen ein werthvolles und ungefährliches Mittel zur Beseitigung der Lymphdrüsen- und Milzgeschwülste bei der Pseudoleukämie, und namentlich von malignen Lymphomen. Es schützt zwar nicht vor Recidiven, ist aber häufig souverän in der Beherrschung derselben.

Eine viel weniger günstige Wirkung äussert das Mittel gegen alleinige Milztumoren (Anämia splenica) und gegen die Lymphosarkome (Virchow's), indess werden wir dasselbe auch dabei stets in Anwendung ziehen, da es doch immer das mächtigste Heilmittel bleibt, welches wir kennen.

Parenchymatöse Injectionen von Arsen in derselben Weise, wie wir sie von den Lymphdrüsentumoren beschrieben haben, sind wiederholt in das Gewebe der Milz mit günstigem Erfolg und nachfolgender Detumescenz des Organs ausgeführt worden; neben den Injectionen von Arsen hat man auch solche von Chinin und Carbolsäure mit günstigem Erfolg in Anwendung gezogen. Empfehlenswerth ist dabei der vorherige längere Gebrauch von Milzmitteln, welche durch Zusammenziehen der contractilen Elemente die Blutfülle des Organs verringern. Zu diesem Zweck ist mehrere Stunden vor der Injection ein Eisbeutel auf die Milzgegend zu appliciren.

Drüsenschwellungen scheinen auch nach innerlichem Gebrauch von Phosphor und Antimon zurückzugehen. Ersteres Mittel gibt man am

zweckmässigsten in der Form des Phosphoröls, doch nicht in der bisher üblichen Concentration der Pharm. Germ. vom Jahre 1872, nach deren Vorschrift 1 Theil Phosphor in 80 Theilen Mandelöl in einem gut verschlossenen Glasgefäss mit Hilfe von Wärme unter öfterem Schütteln gelöst, und zuletzt die obige Flüssigkeit vom Ungelösten abgegossen wird. Da sich jedoch der Phosphor in der genannten Menge Oel nicht vollkommen löst und zur Ausscheidung geneigt ist, so empfiehlt Soltmann, den Phosphor in einem Glaskölbchen mit 500 Theilen Mandelöl zu versetzen und bis zur vollständigen Lösung im Wasserbade zu erwärmen; 5 g der letzteren enthalten 1 cg Phosphor und geben, mit 95 g Leberthran versetzt, das Oleum jecoris aselli phosphoratum.

Weder Phosphor noch Antimon sind lange nicht so erprobt, wie das Arsen, und muss deren Wirkung noch durch zahlreiche Versuche festgestellt werden.

Wunderlich empfahl Jodkalium; zur Nachcur empfehlen sich Eisenpräparate und Eisenmoorbäder.

Ich kann die medicamentöse Behandlung dieser Krankheit nicht abschliessan, ohne eines Mittels Erwähnung zu thun, welches mir sowohl bei der Leukämie als auch bei der vorliegenden Krankheit vorübergehend gute Erfolge geleistet hat, wenn es auch schliesslich den letalen Ausgang nicht abwehren konnte — des Berberinum sulf. — Die Berberis vulg. erweist sich als ein mächtiges Stomachicum (Vehsemeyer). Der Appetit hebt sich, die starke Darmträgheit wird vollständig beseitigt. Schon Dosen von 1 g führen 3 Stuhlgänge von normaler Consistenz täglich herbei. Sehr bemerkbar ist die günstige Wirkung auf das Allgemeinbefinden. Mit Bezug auf den Milztumor lässt sich ein Stillstand in der Volumszunahme nicht verkennen, zuweilen sogar eine Verkleinerung constatiren, die ihre Erklärung in der dem Mittel eigenthümlichen contrahirenden Wirkung auf die Muskelfasern der Gefässe findet. Die Darreichung des Mittels muss sich stets in Dosen bewegen, welche die Obstipation beseitigen, ohne Diarrhöe hervorzurufen.

Die Tuberculose der Milz.

Als eine häufig vorkommende, aber in klinischer Beziehung bedeutungslose Neubildung in der Milz ist die Tuberculose anzuführen. Sie kommt selbstständig nicht vor, bildet vielmehr stets eine Theilerscheinung allgemeiner Tuberculose, sei es, dass es sich um allgemeine acute Miliartuberculose oder um chronische Tuberculose der Lungen,

des Darmes oder der Drüsen handelt. Immer tritt dabei die tuberculöse Erkrankung der Milz sehr in den Hintergrund im Vergleich zu den sonst vorliegenden tuberculösen Organerkrankungen.

Die tuberculöse Milz ist grösser, und wenn die Tuberkelbildung ausgedehnt ist, auch derber als normal. Die Grössenzunahme hängt von der Intensität der Affection ab. Bei der frischen Eruption der Milztuberkel im Verlauf der acuten Miliartuberculose nimmt man auf dem Durchschnitt des Organs zahlreiche grauweissliche, opake Granulationen (Körnchen) von zuerst Hirse- bis Mohnkorngrösse wahr — die sogenannten Miliartuberkel. Sie finden sich sowohl im Parenchym als auch auf der Kapsel. Ihren Sitz haben sie vorzugsweise in den Malpighi'schen Körperchen, ferner in den Arterienscheiden, ausserhalb derselben und in der Pulpa. Das Parenchym ist gewöhnlich sehr dunkel, roth, blutreich, die Consistenz fest, exquisit brüchig. Die zahllosen weissen Herde sind durch die dunkle Farbe des Parenchyms besonders scharf hervorgehoben. Das Bild erinnert in seiner Totalität an die Milz beim biliösen Typhoid, bei welchem man das vergrösserte Organ sehr häufig mit vielen Tausenden kleiner, graugelber, etwas verwaschen in die umgebende Substanz übergehender Herdchen durchsetzt findet, die nichts Anderes darstellen als die Malpighi'schen Bläschen, mit Exsudat gefüllt, und auch auf ihrer Aussenfläche von Exsudat umgeben; sie sind anfangs starr, mohnkorn- bis hanfkorngross, erleiden aber in vielen Fällen schon früh eine eiterige Umwandlung, so dass dann das ganze Milzgewebe unzählige, nicht in einander fliessende, kleine Abscessherde, jedes aus einem Tröpfchen Eiter bestehend, enthält.

Ueber die Milztuberkel äussert sich Billroth folgendermassen: »Das Tuberkelkorn selbst besteht hier wie überall aus feinkörniger moleculärer Masse, an seiner Peripherie findet man noch verschrumpfte kleine Zellen und rudimentäre Capillaren; dann geht es ziemlich rasch in das strotzend mit Zellen gefüllte Milzgewebe über. Die einzelnen Tuberkelkörner lagen in den von mir untersuchten Milzen so nahe bei einander, dass eine Zellenwucherung als peripherische Schicht derselben, wie sie zum Wesen eines wachsenden Tuberkels gehört, nicht zu unterscheiden war; es wird überhaupt in der Milz sehr schwierig sein, die erste Entstehung des Tuberkels aus Zellenherden zu verfolgen; der grosse Reichthum an Zellen, welche den bei jeder pathologischen Neubildung entstehenden primären Zellen äusserst analog sind, macht hier den Verfolg ihrer ersten Entstehung ebenso schwierig, ja unmöglich, wie in den Lymphdrüsen. Die Tuberkelkörner, die ja immer durch ihre moleculäre Masse kenntlich sind, entstehen meist im Milzgewebe, höchst selten in den Milzbläschen. Man sieht sehr häufig das Milzbläschen, zusammengedrückt mit seiner Arterie, zwischen zwei oder drei Tuberkelherden

liegen. Die mit freiem Auge sichtbaren weissen Körper sind also nicht geblähte Milzbläschen.«

Bei der bacteriologischen Untersuchung der inficirten Milz bei Miliartuberculose finden sich die Tuberkelbacillen fast nur in den Riesenzellen. Namentlich, so hebt R. Koch noch hervor, finden sich in der Milz oft neben vollständig entwickelten Tuberkeln Riesenzellen von erheblicher Grösse, welche fast isolirt oder von nur wenigen epithelioiden Zellen umgeben und regelmässig der Sitz von 1—3 Tuberkelbacillen sind. Die Zahl der Tuberkelbacillen in den tuberculösen Milzen bei acuter Miliartuberculose schwankt in breiten Grenzen; die Zahl der Tuberkel selbst ist meist sehr gross. Der acute Verlauf der Miliartuberculose bedingt, dass die Tuberkel keine wesentlichen regressiven Metamorphosen erleiden.

Anders steht es mit den Tuberkeln, die im Verlauf der chronischen Tuberculose auftreten. Die tuberculöse Milz weist im Verlauf der chronischen Tuberculose käsige Knoten von Hanfkorn- bis Haselnussgrösse auf, in deren Centrum Erweichung sich kenntlich macht, und bei vorgeschritteneren Fällen Höhlenbildung wahrzunehmen ist. Freilich findet letzteres nicht allzuhäufig statt, weil der Tod bei der tuberculösen Allgemeininfection meist schon in früheren Stadien eintritt, ehe die Umwandlung des Tuberkels so weit vorgeschritten ist. Diese Höhlenbildung kommt dadurch zu Stande, dass der nekrotische Pfropf durch eine demarkirende Entzündung wie ein Sequester ausgestossen wird und einen cavernösen Hohlraum von verschiedener Grösse erzeugt.

Die chronische Form der Milztuberculose kommt namentlich im kindlichen Alter häufig zur Entwicklung, vorzugsweise in Fällen von ausgebreiteter chronischer Tuberculose der Lymphdrüsen. Man findet dann durch die Milz zerstreut eine grössere Anzahl nicht verkäster Knoten; dieselben können bis Haselnussgrösse erreichen und erinnern in ihrer Verbreitung nicht selten an die Form der keilförmigen Milzinfarcte. Die grossen käsigen Tuberkelknoten pflegen den Arterienscheiden aufzusitzen. Die Milzkapsel pflegt eine erhebliche entzündliche Veränderung nicht darzubieten, doch ist sie meistens verdickt und nicht selten mit feinen Granulationen besetzt. Wenn gleichzeitig reichliche Tuberkelablagerungen auf dem Bauchfell bestehen, so ist die Milzkapsel in der Regel ebenfalls der Sitz reichlicher Tuberkeleruptionen.

Rilliet und Barthez fanden unter 312 Fällen von Tuberculose im kindlichen Alter 264mal Lungentuberculose, 107mal tuberculöse Affection der Milz; darunter 87mal miliare Tuberkel, 9mal tuberculöse Infiltration und nur 2mal Erweichung der tuberculösen Herde. Berg constatirte bei 17 tuberculösen Kindern, die unter 1 Jahr gestorben waren, 14mal Miliartuberculose. Im späteren Lebensalter tritt die Dis-

position zur tuberculösen Erkrankung der Milz wesentlich in den Hintergrund. So fand Rokitansky unter 104 Fällen von chronischer Lungentuberculose Erwachsener nur 11mal gleichzeitig Milztuberculose.

Die Diagnose der Milztuberculose ist mit Sicherheit nicht zu stellen. Bei acuter Miliartuberculose kann auf Ablagerung von Miliartuberkel in die Milz mit Sicherheit geschlossen werden; vermuthen kann man dieselbe, wenn die Milz bedeutend vergrössert und bei Druck schmerzhaft ist. Doch muss man dabei im Auge behalten, dass eine acute Anschwellung der Milz bei der acuten Miliartuberculose constant auch ohne gelegentliche Ablagerung von Tuberkeln vorkommt. Der Milztumor bei der acuten Miliartuberculose kann sehr bedeutende Dimensionen erreichen, so dass das Organ 3—4mal vergrössert erscheint. Stets ist der Tumor dabei weich und daher weniger leicht zu palpiren.

Fast ganz unmöglich ist es, die Diagnose der chronischen Milztuberculose, welche sich in der Regel durch keine örtlichen Symptome verräth, zu stellen; nur bei Ablagerung sehr zahlreicher Tuberkelmassen ist das Volumen der Milz vergrössert. Besteht bei allgemeiner Infection ein grösserer harter Milztumor, so ist dieser in der Regel auf das Vorhandensein einer amyloiden Degeneration der Milz zu beziehen, neben welcher allerdings auch gleichzeitig Milztuberkel vorhanden sein können.

Die Tuberculose der Milz als solche kann niemals Gegenstand der Therapie werden.

Syphilitische Erkrankungen der Milz.

I. Die Milzerkrankung bei Lues congenita.

Die hereditäre Syphilis führt beinahe regelmässig zu Veränderungen in der Milz, welche als diffuse oder circumscripte Erkrankungen auftreten. Das Vorkommen eines Milztumors bei Neugeborenen, die mit hereditärer Lues belastet sind, ist seit lange bekannt und kann auf Bednar zurückgeführt werden. G. Sée führt an, dass er in einem Viertel aller Fälle von hereditärer Syphilis eine Vergrösserung der Milz gefunden habe. Haslund fand unter 154 Fällen von Syphilis der Neugeborenen die Milz in 96 Fällen gesund, in 58 dagegen pathologisch verändert; diese Veränderungen bestanden 55mal in allgemeiner Hyperplasie, 1mal in Infarctbildung, 1mal in Perisplenitis und ebenfalls 1mal in Verdickung der Kapsel und Verlöthung mit den benachbarten Organen. Seitdem Wegner in den charakteristischen Veränderungen der Ossificationszone der Röhrenknochen ein sehr werthvolles und zuverlässiges Kriterium

für das Bestehen congenitaler Syphilis gefunden hat, kann man die Beziehung der Milzvergrösserung zur congenitalen Lues genauer verfolgen. Birch-Hirschfeld hat bei seinen daraufhin gerichteten, sehr sorgfältigen Untersuchungen nachgewiesen, dass bei den mit hereditärer Lues behafteten Neugeborenen fast ausnahmslos eine Milzvergrösserung gefunden wird. Bei 92 Neugeborenen, welche Zeichen von Syphilis erkennen liessen, und bei welchen 89mal die charakteristische Veränderung an der Epiphysengrenze der Oberschenkel nachzuweisen war, wurde ein mittleres Milzgewicht von 14 g durch Birch-Hirschfeld ermittelt bei einem mittleren Körpergewicht von 2027: es betrug also das Milzgewicht fast 0·7% des Körpergewichts. Da unter normalen Verhältnissen das Milzgewicht 0·3% des Körpergewichtes beträgt, so ist diese Zahl bei syphilitischen Neugeborenen mehr als verdoppelt.

Neben der Vergrösserung besteht sehr gewöhnlich auch Zunahme der Consistenz des Organs, doch kommen auch Milztumoren vor, die weich und schlaff sind. Perisplenitis fehlt in der Regel, doch findet man auch Milzen, bei denen die Kapsel verdickt oder mit fibrinösen Beschlägen oder lockeren Gewebswucherungen bedeckt ist. Bei der mikroskopischen Untersuchung findet man in ausgesprochenen Fällen eine deutliche Zunahme des Milzstromas, insbesondere auch eine diffuse Zelleninfiltration der Arterienscheiden, welche in den centralen Theilen oft feinkörnigen Zerfall erkennen lässt. In den Pulpazellen wurde wiederholt von Birch-Hirschfeld ausgesprochene Fettentartung beobachtet und Anhäufung körnigen, bräunlichen Pigments. Gleichzeitige Amyloidentartung der Milz scheint bei syphilitischen Neugeborenen nicht vorzukommen, vielmehr nur in späteren Stadien bei hereditär syphilitischen Kindern, die noch längere Zeit fortlebten.

Als circumscripte Milzerkrankungen kommen bei syphilitischen Neugeborenen sehr selten umschriebene gummöse Herde vor. Häufiger schon finden sie sich bei syphilitischen Kindern, welche im ersten oder zweiten Lebensjahre verstarben oder bei der gleichen Erkrankung des späteren Kindesalters. Man unterscheidet zwischen miliaren und grossknotigen Herden, welch letztere Haselnussgrösse erreichen können: die ersteren sind zuweilen sehr verbreitet, während die letzteren meist als Solitärknoten vorkommen. Sie sind im frischen Zustand von grauröthlichem Aussehen, matt durshscheinend und von derber Consistenz und heben sich auf der Schnittfläche oder, wenn sie ganz peripher liegen, schon an der Oberfläche des Organs über das übrige Milzgewebe hervor. Ihre Form ist meist rundlich, zuweilen unregelmässig keilförmig, doch finden sich an der Peripherie nicht selten gröbere oder feinere Ausläufer. Aeltere Herde zeigen im Centrum trockene, käseartige Einsprengungen oder direct käsigen Zerfall, während die Peripherie grau

gefärbt ist. Mit der fortschreitenden Schrumpfung des Gumma nimmt die periphere Zone eine schwielige, narbenartige Beschaffenheit an, und es bilden sich dementsprechend, wenn die Knoten dicht unter der Kapsel liegen, mehr oder weniger tiefe Einziehungen, über welchen die Milzkapsel verdickt und häufig mit der Umgebung verwachsen ist (Birch-Hirschfeld). Wie E. Wagner nachgewiesen hat, sind die Gefässe der Milz und die Milzsepta innerhalb der Geschwulst fast spurlos verschwunden, ebenso zuweilen die Malpighi'schen Körperchen. Im Uebrigen entspricht das histologische Verhalten der Gummata denen anderer Organe; es findet sich eine kleinzellige Wucherung in verschiedenen Graden der Atrophie, der fettigen Degeneration und Bindegewebsneubildung, welche sich schliesslich in festes Narbengewebe umwandelt. Die miliaren Gummata beruhen nach Birch-Hirschfeld auf einer umschriebenen Wucherung in den Milzarterienscheiden.

II. Die Milzerkrankung bei erworbener Syphilis.

1. Der Milztumor (Splenitis acuta).

Ungleich seltener als bei der congenitalen Syphilis erkrankt die Milz bei den erworbenen Fällen dieser Krankheit. Man hat hiebei ebenfalls zwischen den diffusen und circumscripten Formen der Milzerkrankung zu unterscheiden. Die häufigste von diesen ist unzweifelhaft der einfache Milztumor oder die acute Splenitis, welche zuerst von Moxon Walter bei der Syphilis beschrieben worden ist. Ganz besonders hat auf das häufigere Anschwellen der Milz bei frischer Syphilis, namentlich noch während des Bestehens der primären Induration und vor dem Ausbruch des Exanthems, Weil aufmerksam gemacht, welcher drei Fälle von acuter Milzschwellung beobachtete, die auf eine antisyphilitische Behandlung von 5—10 Wochen rückgängig wurden. Schneller fand unter 22 Kranken, welche frische Syphilisformen darboten, sechsmal Schwellung der Milz. Bei drei von diesen, welche zugleich sehr anämisch waren, wurde durch die antisyphilitische Behandlung gleichzeitig auch die Anämie beseitigt. Gegenüber den vorher angeführten 154 Fällen von Syphilis der Neugeborenen, welche Haslund analysirte, stellte derselbe Autor 44 Sectionsbefunde von erwachsenen Individuen, welche während des Bestehens von Syphilis verstorben waren. Bei diesen war die Milz 10mal gesund, 27mal hyperplastisch gefunden worden; 11mal war die weiche, 16mal die härtere Form vorhanden. Nach diesen Daten stellt sich das procentuale Verhältniss der Milzschwellung bei der congenitalen Syphilis auf 31·17%, bei der acquirirten auf 61·3%. Neumann, dem ich diese Berechnung entnehme, fügt mit richtiger Kritik hinzu: »Diese enorme Differenz zeigt,

dass nicht alle bei erworbener Syphilis vorkommenden Milzaffectionen auf Rechnung dieser zu schreiben sind.«

Die Milzschwellung kann beträchtliche Grade annehmen, namentlich dann, wenn die Allgemeininfection nicht sachgemäss behandelt wird. Der Tumor bleibt auch sonst wochenlang fühlbar. Zu deuten ist derselbe in dem gleichen Sinne wie die Milzschwellung bei anderen Infectionskrankheiten. Er ist als die Reaction der Milz auf das in den Körper eingedrungene Virus aufzufassen. In ihm muss man ein Symptom der durch die Syphilis bedingten Infection der gesammten Blutmasse erblicken. Da es an einschlägigen Sectionsbefunden mangelt, haben wir keine Kenntniss über die anatomischen Veränderungen, welche der acuten Milzschwellung zu Grunde liegen, dürfen wohl aber vermuthen, dass dieselbe sich nicht wesentlich von denjenigen acuten Milztumoren unterscheidet, welche man bei anderen acuten Infectionskrankheiten findet.

Die Diagnose ergibt sich aus dem Nachweis des Milztumors und den Zeichen der gleichzeitigen frischen, syphilitischen Affection. Voraussetzung ist dabei, dass sich das Entstehen der Milzschwellung aus anderer Ursache ausschliessen lässt. Die Volumszunahme des Organs ist nur selten bedeutend; ist gleichzeitig die Consistenz desselben vermehrt, so wird es in den meisten Fällen keine Schwierigkeit haben, den unteren Rand bei tiefen Inspirationen zu fühlen. Die Percussion kann ebenfalls eine vergrösserte Dämpfung ergeben; häufig jedoch ist der unterste Theil des halbmondförmigen Raumes tympanitisch und erscheint erst gedämpft, wenn man den Patienten anweist, tief zu inspiriren. Schmerzhaft pflegt der Tumor selbst auf Druck nicht zu sein. Abendliche Temperatursteigerung kann bestehen, scheint aber häufiger zu fehlen.

Die Prognose der acuten Milzschwellung während des recenten Stadiums der Lues ist günstig, da sie keine erheblichen functionellen Störungen bedingt und auf specifische Behandlung fast immer rückgängig wird. Ob gelegentlich ein Uebergang in chronische Erkrankung vorkommt, ist noch nicht zur Genüge festgestellt.

2. *Die interstitielle Splenitis.*

Diese Form der diffusen Milzerkrankung darf der soeben beschriebenen Form des acuten Milztumors gegenüber als chronischer Milztumor bezeichnet werden. Sie kommt viel seltener vor als erstere und meistens vergesellschaftet mit syphilitischen Erkrankungen anderer Organe. Es handelt sich dabei nicht lediglich um eine chronische Hyperplasie des Organs, wie sie in Folge von Stauung bei Herz-, Lungen-, Pfortadererkrankungen u. A. vorkommt, sondern gleichzeitig um diffuse, inter-

stitielle Processe, die zu Schrumpfungen und narbigen Einziehungen führen, wie wir sie von anderen Organen (Leber-, Nierencirrhose) her so wohl kennen.

Die Volumszunahme ist nicht bedeutend, die Consistenz erheblich vermehrt, derb, fibrös, die Oberfläche oft durch narbige Einziehungen und Schrumpfung unregelmässig gelappt. Auf dem Durchschnitt erscheint das Milzgewebe anämisch, blassröthlich, und treten die Balken des Stroma in Form von grauweisslichen Streifen, welche das Organ strahlig unregelmässig durchsetzen, deutlich hervor. Die dazwischen liegende spärliche Pulpa erscheint blass, zuweilen dunkel pigmentirt (Neumann). Die Bindegewebszunahme kann sehr beträchtlich sein, und die interstitiellen Processe so erheblich, dass die Follikel wesentlich kleiner und atrophisch werden, und die Pulpa im engeren Sinne sehr spärlich erscheint. Die Kapsel ist verdickt, mit halbknorpeligen Anschwellungen versehen und mit den Nachbarorganen zuweilen verwachsen.

Die Entwicklung dieser Processe ist nach Virchow die folgende: Unter mässiger Hyperämie schwellen einzelne Theile des Milzparenchyms an, entweder in lobulären Herden oder in das ganze Organ unregelmässig strahlenförmig durchsetzenden Streifen. Die Herde werden derber, sind auf dem Durchschnitt dunkler und consistenter. Zuweilen haben sie ein schwarzrothes Aussehen und sind von den eigentlichen hämorrhagischen Infarcten kaum zu unterscheiden. Später schwindet die Röthung gewöhnich von der Mitte aus: während das Gewebe noch trockener und derber wird, bekommt es ein etwas blässeres, zuweilen röthlichgraues Aussehen, und von da an beginnt die Bindegewebszunahme deutlich zu werden. Da, wo der Process mehr herdweise auftritt, kommt später eine narbige Verdichtung oder Einziehung zu Stande. Die Adventitia der Arterien ist bedeutend verdickt, ihre Lichtung, gleichwie die der Venen, stark verengt. Bei den Arterien handelt es sich um die von Heubner beschriebene, seitdem so wohl bekannte und gewürdigte Form der luetischen Gefässerkrankung, welche in ihrem Endeffect zur Verzerrung des Lumens bis zur völligen Imperbeabilität des Gefässrohres führt. Bei hochgradiger und weit vorgeschrittener Erkrankung erscheint die Milz in ihrer ganzen Ausdehnung verdichtet, in ein derbes, fibröses Gewebe, in welchem die lymphoiden Gebilde zum grossen Theil durch Atrophie geschwunden sind, metamorphosirt. Die harten gelben Stellen der Milz lassen mikroskopisch einen hohen Fettgehalt erkennen.

Die Diagnose der interstitiellen Splenitis lässt sich mit Sicherheit nicht stellen. Man wird sie vermuthen, wenn ein sehr resistenter, harter Milztumor bei älterer und inveterirter Syphilis vorkommt. Da überdies die Erfahrung lehrt, dass diese Milzerkrankung fast niemals isolirt, sondern stets mit syphilitischen Erkrankungen der Leber, Verdauungs-

organe, Nieren vergesellschaftet vorkommt, so könnten die vorhandenen Symptome doch niemals mit Sicherheit auf die Milz bezogen werden. Höchstens käme eine Erkrankung des Blutes in Betracht, von welcher man aber bei der syphilitischen interstitiellen Splenitis keine Kenntniss hat. Immerhin wäre die Möglichkeit einer Deterioriation des Blutes nicht abzuweisen, da besonders die lymphatischen Gebilde der Milzpulpa zum grossen Theil atrophiren. Bei der nicht gerade seltenen Erkrankung des serösen Milzüberzuges kommt gelegentlich Schmerzhaftigkeit der Milz vor.

Die Prognose der interstitiellen syphilitischen Splenitis ist, obwohl die Krankheit an und für sich wohl nicht zum tödtlichen Ausgang führt und zuweilen unter rechtzeitiger Einwirkung einer geeigneten Therapie zum Stillstand geführt werden kann, unter allen Umständen ungünstig zu stellen. Stets muss die Splenitis vom Standpunkt der functionellen Wichtigkeit des Organs und mit Berücksichtigung der Combination mit Erkrankungen anderer lebenswichtiger Organe als eine die Gesammtconstitution schwer alterirende Affection betrachtet werden. Die Vorhersage muss daher nicht nach dem Zustande des Milzleidens allein, sondern unter voller Berücksichtigung der Erkrankung der anderen Organe gestellt werden; und sie wird umso ungünstiger sein, da an eine Rückbildung des erkrankten Organs nicht zu denken ist, und die Krankheit den allgemeinen Zustand erheblich verschlechtert.

3. Die amyloide Degeneration der Milz bei Syphilis.

Unter den diffusen Erkrankungen der Milz bei Syphilis stellt sich als letzte die amyloide Degeneration derselben dar. Sie ist bei der Section syphilitischer Leichen kein seltenes Vorkommen und findet sich bei acquirirter und congenitaler Syphilis in späteren Stadien, namentlich bei gleichzeitig vorhandenen ulcerösen Processen der Haut und Knochen als Theilerscheinung allgemeiner, weit verbreiteter amyloider Degeneration, aber auch gelegentlich als isolirte Milzerkrankung. Eine genaue Durchmusterung der anatomischen Casuistik lehrt uns die bemerkenswerthe Thatsache kennen, dass bei der amyloiden Degeneration die Milz fast stets das zuerst erkrankte Organ darstellt, während die Nieren, die in der Erkrankungsscala die nächstfolgende Stufe der Häufigkeit einnehmen, in den einschlägigen Fällen erst die Anfangsstadien der Erkrankung erkennen liessen. Unter hundert Fällen amyloider Degeneration, die ich anatomisch feststellte, fand ich die Milz in 98, die Nieren in 97, die Leber in 63, die Darmschleimhaut in 65% der Fälle betheiligt. Dittrich, von welchem wir die Kenntnisse der visceralen Syphilis datiren, hat bereits eine genaue Beschreibung der Amyloidmilz bei Syphilis geliefert. An sich ist die syphilitische Amyloidmilz durch nichts von der nicht syphilitischen

gekennzeichnet, so dass wir mit Bezug auf die genaueren anatomischen und klinischen Verhältnisse auf diese verweisen. Die Amyloidmilz ist oft auch mit einer gummösen oder interstitiellen Splenitis verbunden.

Die Amyloidentartung bei der Syphilis tritt in verschiedenartiger Ausbreitung in der Milz auf. Entweder betrifft sie ausschliesslich die Milzfollikel, wobei diese dann als graue durchscheinende, gekochtem Sago ähnliche Körnchen auf der Schnittfläche erscheinen; übergiesst man diese mit einer verdünnten Jodjodkaliumlösung (sogenannter Lugol'scher Lösung), so heben sich die entarteten Malpighi'schen Körperchen durch ihre braunschwärzliche Färbung scharf gegen die Pulpa ab, während sie nach dem Begiessen mit verdünnter Schwefelsäure eine blaue bis schmutziggrünliche Färbung annehmen. Diese umschriebene Amyloidentartung, wobei die Milz namentlich in ihrem Dickendurchmesser erheblich zunimmt und äusserst consistent erscheint, bezeichnet man als Sagomilz. Bei der zweiten Form der Amyloidentartung der Milz ist die Veränderung diffus über das gesammte Milzgewebe verbreitet. Während die Sagomilz in der Regel nur ein mässiges Volumen darbietet, führen die höheren Grade der diffusen Entartung oder Speckmilz zu einer sehr bedeutenden Vergrösserung des Organs, welche über das Fünffache des normalen Umfanges betragen kann. Die Ränder der Milz sind hier abgerundet, bedeutend verdickt, ihre Einkerbungen vertieft, die Consistenz ist fest, aber nicht elastisch. Die Farbe kann je nach dem Blutgehalt verschieden sein, meist hellbraunroth oder anämisch-gelblich. In den höchsten Graden hat sie Aehnlichkeit mit gelblichem Wachs. Charakteristisch ist ferner der matte Glanz des Gewebes und die Transparenz feiner Schnitte, welche bei den genannten Reactionen dieselben Farbeveränderungen darbieten, wie das frische Organ selbst, namentlich auf einer frisch angelegten und im Wasser abgespülten Schnittfläche.

Bei der Sagomilz ist die Entartung auf die Wand der kleinen Arterien und ihre lymphoiden Scheiden (Malpighi'schen Körperchen) beschränkt, und zwar ist hier besonders die Capillarwand degenerirt. Betreffs der mikroskopischen Veränderungen sei hier auf die früher gegebene Darstellung der Amyloiddegeneration der Milz verwiesen.

Bei beiden Formen ist die Kapsel stark gespannt, fleckweise oder in grosser Ausdehnung getrübt.

Die Diagnose der Amyloiddegeneration der Milz stützt sich auf die Volumszunahme und vermehrte Resistenz des Organs, vorausgesetzt, dass andere ätiologische Momente, namentlich Malaria, ausgeschlossen werden können, und es sich um Individuen handelt, welche in Folge inveterirter Formen der Syphilis (namentlich schwerer ulceröser Haut- und Knochensyphilis) sich in einem kachektischen Zustand befinden. Da die Sagomilz hauptsächlich in ihrem Dickendurchmesser an Umfang zuge-

nommen hat und sich äusserst hart und resistent anfühlt, so werden wir sie bei der bimanuellen Palpation sehr leicht zwischen die Hände bekommen und abtasten können. Hiebei imponirt die Härte und die Stumpfheit des unteren Randes so, dass man die pathologische Veränderung unschwer erkennen kann. Da gewöhnlich die Milz nicht das einzig secundär erkrankte Organ bildet, sondern meistens noch amyloide Degenerationen anderer Organe, wie der Nieren, des Darmes und der Leber concurriren, so werden wir, je nach der Betheiligung dieser, Albuminurie, colliquative Diarrhöen, Oedeme, Hydrops, Ascites, Abmagerung, kachektisches Colorit und Verfall der Kräfte auftreten sehen. — Die Albuminurie kann trotz ausgedehnter Betheiligung der Nieren an dem amyloiden Process gelegentlich gänzlich fehlen. Zu erwähnen wäre noch, dass bei sehr schneller Entwicklung der Milzerkrankung erheblicher Schmerz durch Spannung der Kapsel hervorgerufen werden kann.

Die Prognose ist stets äusserst ungünstig zu stellen, da die Milzentartung durch die Behandlung kaum in ihrem Fortschritt aufgehalten, viel weniger aber rückgängig wird, und der Gesammtorganismus durch die Schwere der Allgemeinerkrankung zu tiefe Alterationen erlitten hat. — In denjenigen Fällen, in welchen amyloide Milzen geheilt sein sollen, hat es sich wahrscheinlich nur um einen chronischen Milztumor gewöhnlicher Art gehandelt. Ich selbst habe solche Fälle, die mit Albuminurie verbunden waren, beobachtet und den Milztumor schwinden sehen.

4. *Das Gumma der Milz.*

Von circumscripten Formen der syphilitischen Milzerkrankung kennen wir nur das Gumma. Dieses und die amyloide Degeneration gehören zu denjenigen Milzaffectionen, welche bei den Spätformen der Syphilis vorkommen, ebenso wie auch die Gummata der anderen Organe. Doch sieht man zuweilen Abweichungen davon. So sah ich einen Studenten der Medicin wenige Wochen nach der primären Infection an einem Gehirngumma erkranken und zu Grunde gehen, bevor die Initialsklerose vollständig geheilt war.

Die gummöse Erkrankung der Milz scheint entgegen den gegentheiligen Angaben von Virchow, Wagner und Beer ein sehr seltenes Vorkommen und viel seltener, als jede andere syphilitische Erkrankung derselben. Sie erscheint bei acquirirter Lues ebenso wie bei der congenitalen in zwei Formen, als miliares und grossknotiges Gumma. Daneben kann eine einfache oder interstitielle Splenitis bestehen. Die Grösse der Gummata variirt von der eines Hirsekornes bis zu der einer Walnuss. Sie sind rundlich bis rund oder keilförmig gestaltet; an der Peripherie finden sich gröbere oder feinere fibröse Ausläufer. Die Gummata sind scharf be-

grenzt, liegen mehr in der Tiefe des Organs oder reichen bis zur Oberfläche. Im letzteren Fall erheben sie sich über das Niveau derselben, wie sie auch über die Schnittfläche prominiren. Je nach dem Alter bieten sie ein verschiedenes Ansehen dar. Bei frischer Beschaffenheit erscheinen sie auf dem Durchschnitt grauröthlich gefärbt, von meist grösserer Consistenz, als der des normalen Milzgewebes. Die älteren Herde sind an der Peripherie grau, im Centrum bieten sie trockene käseartige Einsprengungen dar, oder befinden sich bereits im Stadium des käsigen Zerfalles. Schliesslich unterliegen sie der Schrumpfung und nehmen eine schwielige narbenartige Beschaffenheit an, bilden auch Einziehungen und Vertiefungen, über welchen die Kapsel verdickt und häufig mit der Umgebung verwachsen ist. Die Gefässe, namentlich die Arterien, sind gewöhnlich verdickt und durch die bekannten Endothelwucherungen erheblich verengt, selbst bis zur Impermeabilität; sie können aber auch, ebenso wie die Milzsepta und Follikel fast spurlos verschwinden. — Ich fand bei der Section eines mit Knotensyphilid behaftet gewesenen Mannes neben einem haselnussgrossen, im Centrum käsig zerfallenen Solitärgumma in der interstitiell erkrankten Milz noch ein ebenso grosses, an der Oberfläche im Zerfall begriffenes Gumma des Oesophagus.

Miliare Gummata der Milz ohne gleichzeitige grosse Knoten sind von Baumgärtner in Virchow's Archiv beschrieben worden: die Milz war um das Drei- bis Vierfache vergrössert, von brettartiger Härte; durch die nur wenig getrübte Kapsel schimmerten unzählige hirsekorngrosse, wenig prominirende, vielfach gedellte Herde von strohgelber Farbe durch. Auf dem Durchschnitt zeigte sich das blassröthliche, wachsartig trockene Milzgewebe durchsetzt von dichtgedrängten, etwa hirsekorngrossen blassgelben Herden, die eine mehr bröcklige Consistenz besassen, im Centrum sogar puriform erweicht waren, so dass sich bei Druck aus der Mitte der Knötchen eiterähnliche Pröpfe hervordrängten. Histologisch erwiesen sich die Knötchen als typische Gummata in einer Amyloidmilz. Die eiterähnliche Masse im Centrum der Herde war nicht wirklicher Eiter, sondern in fettigschleimiger Metamorphose begriffenes Gewebe. Die festeren Randpartien bestanden aus kleinzelligen, granulationsartigen Producten. Als Ausgangspunkt der Knötchen erschienen hauptsächlich die Septa und die kleinen Pulpavenen.

Die Diagnose der gummösen Milzerkrankung lässt sich während des Lebens mit Sicherheit nicht stellen. Vermuthet dürfte sie in den seltenen Fällen werden, in welchen man bei Spätformen der Syphilis eine vergrösserte Milz mit einem oder mehreren Knoten fühlen könnte. Dazu müsste der Knoten möglichst am unteren Rand der Milz seinen Sitz haben, ganz oberflächlich unter der Kapsel liegen und erheblich härter

sein, als das übrige Milzgewebe. Eine begleitende Perisplenitis könnte die Diagnose erleichtern.

Die Prognose ist stets absolut ungünstig zu stellen.

Therapie. Bei syphilitischen Milzerkrankungen ist eine streng antisyphilitische Behandlung einzuleiten. Nur in solchen Fällen, in denen die Kranken in hohem Grade herabgekommen und kachektisch sind, ist in jedem Falle zuerst eine roborirende Behandlung vorauszuschicken, wenn nicht dringende Symptome die Bekämpfung der Syphilis zur Indicatio vitalis machen. Local erfordert die syphilitische Milzerkrankung, abgesehen von der Bekämpfung der eventuell vorhandenen Schmerzen (am besten durch warme feuchte Umschläge), keine specielle Berücksichtigung; für die Behandlung der Grundkrankheit gelten die im Allgemeinen giltigen Regeln. Bei erfolgreicher Jod- und Quecksilberbehandlung lässt sich die Rückbildung der Milzschwellung, eventuell die Schrumpfung etwa vorhandener Knoten und die Heilung der begleitenden Entzündung der Kapsel im Verlauf einiger Wochen oder Monate erwarten; doch kommen auch Fälle vor, in denen der Milztumor trotz des Verschwindens anderweitiger Symptome der Syphilis, jeder Therapie Widerstand leistet. In solchen Fällen ist eine längere Zeit fortgesetzte Nachbehandlung mit Jodeisen (in der Form des Syr. ferri jod.) und die Anwendung schwefelhältiger Thermen angezeigt.

Die Cysten der Milz.

Von cystischen, in der Milz zur Entwicklung gelangten Neubildungen können wir unterscheiden: 1. uni- und multiloculäre Cysten nicht parasitären Ursprungs (seröse, Blut- und Lymph-, respective Fibrocysten), 2. Echinococcen und 3. Dermoidcysten und Atheromcysten.

Die letzteren sind als seltene Raritäten gelegentlich bei einer Autopsie gefunden worden und haben, da sie im Milzparenchym eingebettet liegen, kein klinisches Interesse. Der Inhalt dieser Cysten ist genau der gleiche, wie in den analogen Cysten anderer Organe. Der bekannteste und erste Fall dieser Art stammt von Andral aus dem Jahre 1829. Der Autor spricht unter Anderem von kleinen Bläschen, voll einer serösen Flüssigkeit, welche oft in grosser Anzahl, bald umschrieben, bald zusammengehäuft in der Milz vorkommen und sich am besten mit derjenigen Flüssigkeit vergleichen lassen, die sich im Mutterhals an den Wandungen des Cervix vorfinden. Auch Bednar machte auf eine Cystenbildung in der Milz aufmerksam; es war dies ein Fall

von einer hanfkorngrossen Cyste, welche bei einem 7 Tage alten Kinde, das mit angeborenem Pemphigus behaftet war, gefunden wurde. Er weist ferner darauf hin, dass man bisweilen in der Milz der mit angeborenem Pemphigus behafteten Kinder kleine und grössere seröse Cysten findet. Ein Präparat von einer haselnussgrossen Cyste der Milz, die durch eine sehr dicke fibröse Wand ausgezeichnet ist, findet sich in der Würzburger Sammlung. Ferner beschreibt Magdelain eine einfächerige Milzcyste mit glatten Wandungen und stellenweise harten Platten; letztere enthielten Carbonate, Phosphate, Kalk und Magnesia. Der Inhalt betrug 3 l, war von dunkelgelber Farbe, enthielt Albumen, weisse und rothe Blutkörper und Cholestearin. Leudet fand in der Milz eine grosse Cyste mit 4—5 durch fibröse Scheidewände getrennten Kammern. Die Wandungen waren mit Epithel ausgekleidet. Einen analogen Fall beschrieb Livois. Cysten der Milz, deren Genese auf eine regressive Metamorphose zurückgeführt wurde, beschreibt Böttcher in einer amyloiden Milz, worauf später noch eingegangen werden soll. Mehrere seröse Cysten in einer ebenfalls amyloid degenerirten Milz fand Chiari.

Die Echinococcencysten werden im nächsten Abschnitt ausführlich besprochen werden; somit bleibt uns jetzt nur die Beschreibung der übrigen, nicht parasitären Cysten.

Casuistik. Es ist entwicklungsgeschichtlich und mit Bezug auf die Beschaffenheit des Inhalts gerechtfertigt, verschiedene Arten dieser Cysten zu unterscheiden, da es sich ihrer Aetiologie und dem Sitz der Entwicklung nach um verschieden aufzufassende pathologische Processe handelt. Wenn wir von kleineren, zum Theil zahlreich im Innern der Milz zerstreut gefundenen Cysten, die von Erbsen- bis Haselnussgrösse schwankten und theils uni- und multiloculär waren, absehen, so finden sich eine Anzahl von bis kindskopfgrossen Cysten in der Literatur beschrieben, die ein besonderes klinisches und namentlich chirurgisches Interesse darbieten. Filippow und Kusnezow referiren im Centralblatt für Chirurgie 1891 über 5 durch Totalexstirpation der Milz geheilte Fälle, zu denen dann noch 2 Fälle von Heilungen durch partielle Resection hinzukommen. Von späteren Publicationen habe ich noch 2 Fälle, die ebenfalls durch Resection geheilt wurden, gefunden, so dass es sich im Ganzen um 9 Fälle mit ebenso vielen Heilungen handelt. Einen zehnten Fall habe ich selbst beobachtet, welcher aber nur diagnosticirt, nicht operirt worden ist. Ich möchte im Folgenden über die wichtigsten dieser Fälle referiren; der erste Fall von grosser Milzcyste, der klinisch mit grosser Wahrscheinlichkeit diagnosticirt wurde und zur Operation kam, ist der von Credé (Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. XXVIII) beschriebene:

Patient, ein 44jähriger Maurer, erlitt vor 10 Jahren dadurch einen Unfall, dass ihm ein Ziegelstein mit grosser Heftigkeit auf die Milzgegend

fiel. Er hatte fünf Tage lang mässige, sich dann vollständig verlierende Schmerzen, nur fühlte er noch mitunter etwas Seitenstechen. Ein Jahr vor der Operation bemerkte er zuerst eine faustgrosse Geschwulst in der linken Unterleibsseite, die zuerst langsam und dann rasch wuchs, und 6 Monate später ihn am Arbeiten, Bücken und besonders am Tragen eines Bruchbandes verhinderte; die Geschwulst war nur auf starken Druck empfindlich.

Am Tage der Operation war der Befund folgender: Der Unterleib ist stärker gewölbt; bei seiner Untersuchung fühlt man eine grosskindskopfgrosse, gespannt fluctuirende, sehr bewegliche, links oben angeheftete, wenig empfindliche, durch Percussion und Gefühl zweifellos von Darm und Netz überlagerte Geschwulst, zu deren Diagnose die Rectaluntersuchung nichts beiträgt. Das Blut normal. Da Verfasser wegen der Darmverhältnisse nicht zu punktiren wagte, so wurde die Diagnose zwischen Hydronephrose und einer Milzcyste offen gelassen, und eine explorative Laparotomie mit eventuell sich anschliessender Radicaloperation beschlossen. Ich werde später nachweisen, dass eine Probepunction diesen Zweifel zu lösen nicht immer im Stande ist.

Die Operation gelang sehr gut, der Blutverlust war fast Null. Ohne Cystenflüssigkeit wog die Milz 380 g, mit derselben im Ganzen 1720 g, war 26 cm lang, in der Mitte 14 cm breit und 6 cm dick. Das Gewebe stellte sich unter dem Mikroskop als ein ganz gesundes dar. Die Innenwand der Cyste hatte eine netzartige Structur, von verschieden starken, balkenartigen Vorsprüngen durchzogen, und war mit Plattenepithel ausgekleidet. Die Heilung erfolgte ohne Fieber und ohne die allergeringste Reaction aussen oder innen. Nach 8 Tagen wurden die Nähte entfernt, nach 14 Tagen stand der Kranke auf.

So normal der Wundverlauf war, so wenig war es dagegen das Allgemeinbefinden. Der Kranke hatte einen ausgezeichneten Appetit. Alles functionirte geregelt, er hatte keine Schmerzen, wurde aber zusehends bleichsüchtiger und konnte vier Wochen nach der Operation kaum ein paar Schritte gehen, ohne schwindelig zu werden. Seine Haut war dabei eigenthümlich lederartig und musste fast $1/2$ cm tief eingeschnitten werden, um nur ein Tröpfchen Blut abzugeben. Vier Wochen nach der Operation trat eine deutlich sichtbare, schmerzhafte, teigige Anschwellung der ganzen Schilddrüse ein, welche in Schwankungen fast vier Monate bestand, um zu einer Zeit zu verschwinden, wo auch die allgemeine Kräftigung so weit vorgeschritten war, dass Patient wieder seine Profession als Maurer betreiben konnte. Von acht Tagen nach der Operation an liess sich im Blute eine deutliche Vermehrung der weissen lymphogenen Blutkörperchen und der kleinen rothen, kernhältigen, aus dem rothen Knochenmark stammenden Mikrocyten nachweisen, neben dem Ausfall der lienogenen weissen Körperchen und einer Abnahme der rothen Blutkörperchen. Diese

regelmässig, etwa wöchentlich untersuchten Verhältnisse veränderten sich so, dass nach zwei Monaten das Maximum der Blutentartung bei einem Verhältniss der weissen zu den rothen Blutkörperchen wie 1:3—4, neben $^1/_2$ Mikrocyten zu dieser Proportion eingetreten war. Dann näherten sich die Verhältnisse ganz allmälig wieder mehr dem Normalen, um nach etwa $4^1/_2$ Monaten, fast gleichzeitig mit dem Aufhören der Schilddrüsenschwellung und dem Eintreten des vollen Wohlbefindens, keine Abnormitäten mehr zu zeigen. Lymphdrüsenschwellungen waren nicht vorhanden. Der Kranke wurde vollständig geheilt; der Leib ist unempfindlich, an Stelle der Milz Darmton.

Die aus der Cyste entleerte Flüssigkeit (1350 g) war gelb, klar, fast eiweissfrei, reich an Cholestearinkrystallen.

Fall von Bardenheuer (»Deutsche med. Wochenschrift« 1890). Dieser Fall hat deshalb ein besonderes Interesse, weil die Cyste im kleinen Becken festgewachsen war und als Ovariencyste diagnosticirt wurde. Die Cyste hatte hämorrhagischen Inhalt und fand sich bei einer 47jährigen Frau. Vielleicht bildete ebenfalls ein Trauma die Ursache. Zur Zeit der Operation war die Cyste im kleinen Becken festgewachsen. Hier wurde die Milz mit dem Messer durchschnitten, die Blutung am Hilus mittelst Umstechung und im Parenchym mittelst Thermokauters gestillt. Die Milz zog sich darauf an ihren Platz zurück. Völlige Genesung. Die Symptome, welche die Cyste darbot, waren: Schmerzen im Unterleib, die aus dem kleinen Becken ins linke Hypochondrium hinzogen und mit bedeutender Störung der Verdauung, mit heftigen Magenschmerzen, Aufstossen, Erbrechen und namentlich mit dem Gefühl einer gewaltsamen Zerrung im linken Hypochondrium, sowie mit hartnäckiger Obstipation einhergingen.

Anatomischer Befund: Die Cyste trägt an der oberen Kuppel atrophisches, plattgedrücktes, derbes, ungefähr die ganze obere Peripherie der Cyste einnehmendes Milzgewebe, welches nach unten zu unmittelbar in eine 2 mm dicke, derbe, bindegewebige Cystenwand übergeht. Die äussere Oberfläche der Cyste ist im Allgemeinen glatt, nur an einzelnen Stellen mit einigen lockeren Bindegewebsfasern versehen (augenscheinlich gelöste Adhäsionen mit der Umgebung). An der oberen Kuppel der Cyste, direct an das atrophische Parenchym der Milz anstossend, befindet sich eine circa 12 cm im Durchmesser betragende, knorpelig sich anfühlende, circa 3—4 mm dicke, rundliche Platte, welche etwas über das Niveau der übrigen Cystenwandung prominirt. Auf dem Durchschnitt zeigte die Wandung der Cyste hie und da streifenförmig angeordnete Kalkeinlagerungen. Die Innenfläche der Cyste zeigt ebenso wie die Hinterfläche des atrophischen Milzgewebes zahlreiche grössere und kleinere Bindegewebsstränge und bindegewebige Verdickungen, wodurch an der Innenfläche ein mehr oder weniger dichtes bindegewebiges Netz-

werk entsteht. Die Innenfläche der erwähnten rundlichen, derben Platte ist dagegen ganz glatt. Hie und da finden sich an der Innenfläche etwas reichlicher Blutgefässe. — Mikroskopisch besteht die Wand der Cyste aus derbem Bindegewebe, in welches viel Blutpigment und stellenweise etwas Kalk eingelagert ist. Die beschriebene derbe Platte zeigt noch derbere Bindegewebsfasern mit fast gänzlich fehlenden Zellen; nur die innerste Schichte ist etwas lockerer und mit mässigem Zellenreichthum versehen. Von einer etwaigen epithelialen Auskleidung konnte nichts nachgewiesen werden. Das Milzgewebe war überall sehr atrophisch und ging ohne scharfe Grenzen in den bindegewebigen Theil der Cyste über.

Dass diese Blutcyste durch Trauma entstanden ist, machte die hämorrhagische Beschaffenheit des Inhalts und der Cystenwand wahrscheinlich. Die aus der Cyste entleerte Flüssigkeit zeigte eine schmutzige, chokoladenbraune Farbe und dünnflüssige Beschaffenheit. Mikroskopisch enthielt dieselbe viel Blutpigment und zahlreiche Cholestearinkrystalle. Von Hakenkränzen war nichts aufzufinden. Für das lange Bestehen der Cyste sprach die derbe, stellenweise knorpelähnliche Beschaffenheit der Wandung.

Fall von Fr. Fink aus der Gussenbauer'schen Klinik (Zeitschrift für Heilkunde, Bd. X). Heilung durch Resection.

Patient, ein 14jähriger Knabe, war nach Angaben seiner Mutter stets gesund. Fünf Monate vor seiner Aufnahme klagte derselbe plötzlich über Schmerzen in der Milzgegend. Kurze Zeit darauf entdeckte er eine apfelgrosse, freibewegliche Geschwulst, die in der linken oberen Bauchgegend lag. Im weiteren Verlaufe erkrankte er unter acut einsetzendem, hohem Fieber, Uebelkeiten, Erbrechen, so dass er zu Bette liegen musste. Nach fünf Tagen schwanden die Erscheinungen und der Knabe fühlte sich relativ wohl. Dabei bemerkte er jedoch, dass seine Bauchgeschwulst rascher wachse und die anfangs geringen Beschwerden an Intensität zunahmen. Dieselben bestanden in Schmerzen in der Milzgegend und sofort auftretender Athemnoth in der Rückenlage. Aber auch beim Sitzen musste Patient, um seinen Zustand erträglicher zu machen, sich nach der rechten Seite beugen; alle übrigen Functionen normal. Malaria hatte niemals bestanden.

Status praesens: Patient gross, gut entwickelt und gut genährt. Im linken Hypochondrium sieht man eine prominente Geschwulst, welche vom linken Rippenbogen zur Mittellinie etwa handbreit unter den Nabel hinzieht. In der Längsachse misst dieselbe 25 cm, in der Querachse 15 cm. Die Consistenz der Geschwulst ist weich, elastisch und deutlich fluctuirend. Der Percussionsschall über der Geschwulst ist leer; die Beweglichkeit derselben sehr gross, so dass man sie weit verschieben kann. Die Blutuntersuchung ergibt normalen Hämoglobingehalt und keine numerische Veränderung der morphotischen Bestandtheile. Die Diagnose wurde auf »Milzcyste« gestellt.

Die Eröffnung der Bauchhöhle erfolgte mittelst eines Medianschnittes von 15 Centimeter Länge, der handbreit über dem Nabel beginnend, denselben links umkreiste. Gleich nach der Spaltung des Peritoneums liegt in der Wunde ein über kindskopfgrosser, an der Oberfläche weisslich schimmernder, intraperitoneal befindlicher Tumor, welcher oben innen vom Magen, in seiner übrigen Circumferenz allenthalben vom Darm umgeben ist. Man überzeugt sich, dass die Geschwulst in der unteren Hälfte der Milz ihren Sitz hat, während die obere Hälfte unter dem Rippenbogen emporsteigend ein normales Aussehen darbietet. Es wurde nun nahe dem Hilus ein Theil des Ligamentum gastrolienale nach Anlegung von Ligaturen durchtrennt. Es zeigte sich nun, dass die Grenze der cystischen Geschwulst gegen das Milzparenchym scharf absetzte, und das letztere selbst gut ernährt war. In Anbetracht dieser Verhältnisse und zur Vermeidung der mit der Totalexstirpation verbundenen Schädigung des Gesammtorganismus wurde zur Resection geschritten.

Vier Wochen nach der Operation konnte der Knabe entlassen werden. Er fühlte sich sehr wohl und frei von jeglichen Beschwerden. Weder eine Schwellung der Lymphdrüsen noch eine Volumszunahme der Schilddrüse konnte nachgewiesen werden. Die Blutuntersuchung am Tage vor der Entlassung ergab folgende Verhältnisse:

rothe Blutkörper	3,740.000
weisse »	15.333
Verhältniss	1 : 244.

Sechs Monate später wurde ein vorzügliches Befinden des Patienten festgestellt; das Blut war normal, eine Drüsenschwellung, Knochenschmerzen und Vergrösserung der Schilddrüse waren nicht eingetreten. Die Milz undeutlich tastbar.

Die mikroskopische Untersuchung der resecirten Cyste hat dargethan, dass die Entwicklung derselben im Lymphapparat der Milz stattgefunden hat. Der kindskopfgrosse Tumor enthielt circa 1500 Gramm einer gelbrothen Flüssigkeit, welche sich zusammensetzte aus zahlreichen, bereits hemichromatischen, rothen Blutkörperchen, spärlichen weissen und reichlichen Cholestearinkrystallen. Hie und da fanden sich auch Thromben an der Innenfläche der Cyste. Wie schon erwähnt, sass die Cyste im Bereich der unteren Milzhälfte und war allenthalben durch einen membranösen Sack abgeschlossen. Soweit dieser membranösen Hülle Reste von Milzgewebe anhafteten, war dieselbe an ihrer Innenfläche von einem Trabekelsystem ausgekleidet, welches an der concaven Milzfläche und der Implantationsfläche der Cyste das Gepräge eines cavernösen Gewebes an sich trug, während die Innenfläche der Convexität glatt war. Nach dem Befund an der inneren Cystenwand war es wahrscheinlich, dass die grosse Cyste durch die Rareficirung des Trabekel-

systems zu Stande gekommen war. Von wesentlichem Einfluss für die Genese der Cyste ist ihr Inhalt und die endotheliale Auskleidung der inneren Wandfläche. Die entleerte Flüssigkeit sowie ihre Gerinnungsproducte, welche die Spalt- und Hohlräume der Schnittpräparate ausfüllten, stimmten in ihrer Zusammensetzung vollständig überein mit den Inhaltsmassen, welche in den Lymphcysten anderer Körperregionen sich vorfinden. Mit Rücksicht auf diesen Umstand gelangte man zu dem Schlusse, dass die Hohlraum- und Cystenbildung in dem Lymphapparat der Milz zur Entwicklung kam, und dass die Geschwulstbildung in der Milz aufzufassen sei als eine Lymphcyste, welche sich aus Ektasien der Lymphgefässe entwickelt hatte.

Mit Bezug auf die Wichtigkeit der endothelialen Auskleidung der inneren Wandfläche der Cyste möchte ich noch Folgendes hinzufügen: Die Wand bestand im Allgemeinen aus zwei Schichten, einer Bindegewebs- und einer Endothelschicht. Die letztere, welche die unmittelbare Begrenzung des Hohlraums bildete, war nur an wenigen Stellen als einfach contourirte Membran mit langen spindelförmigen Kernen erhalten; zumeist wurde sie in Folge eines Wucherungsprocesses der betreffenden Elemente von einer bald doppelten, bald mehrfachen Lage von Endothelzellen gebildet. Die Form der letzteren war eine mannigfaltige; die grossen Kerne waren längsoval mit nachweisbaren Theilungsvorgängen; die den Hohlraum zunächst begrenzenden Endothelzellen fielen der regressiven Metamorphose anheim und lösten ihre Verbindung mit der darunter liegenden Reihe.

Da diese endotheliale Auskleidung der Innenwand der Milzcysten in anderen Fällen nicht gefunden worden ist, so mache ich auf eine Bemerkung des Autors aufmerksam: »Die ganze Wand der Cyste bildet eine zellenarme fibröse Membran, in deren Innenfläche in den mir vorliegenden Präparaten eine Endothelialauskleidung nicht nachweisbar war. Indess muss ich hervorheben, dass Herr Prof. Chiari unmittelbar nach der Section ein zartes Endothel stellenweise hat auffinden können, so dass unter dem Einfluss der Alkoholhärtung die Endothellage verlorengegangen sein muss. In den dem Cavum der Cyste zunächst gelegenen Antheilen der Wand fanden sich Lymphspalten, deren Endothelien nur an wenigen Stellen gewuchert waren; zur Bildung von Riesenzellen war es nicht gekommen.« (cfr. Chiari[1]) und Piering.[2])

Von den drei mitgetheilten Fällen betraf der erste eine seröse, der zweite eine hämorrhagische, der dritte eine Lymphcyste.

Der Inhalt der serösen Cysten besteht aus klarer, weisser bis gelblicher Flüssigkeit von geringem specifischem Gewicht (1004—1009). Entweder erscheint sie klar, wie destillirtes Wasser oder hat eine opales-

[1]) Zeitschrift für Heilkunde. Bd. VI.

[2]) Ibidem. Bd. IX.

cirende Beschaffenheit. Selbst nach längerem Stehen oder Centrifugiren bildet sich meist kein Sediment, höchstens ein schillernder Beschlag am Boden des Centrifugalröhrchens, welcher aus Cholestearin besteht. Diese charakteristischen Krystalle wurden in keinem Falle von seröser Milzcyste bisher vermisst und finden sich zuweilen in reichlichster Menge. Die Cystenflüssigkeit ist meist ganz eiweissfrei, seltener enthält sie Spuren von Eiweiss. Von der Echinococcusflüssigkeit unterscheidet sie sich durch das Fehlen von Kapselmembranresten, Scolices und Haken, respective Hakenkränzen, sowie namentlich auch von Bernsteinsäure; dagegen hat sie das mit ersterer gemein, dass in ihr zuweilen auch Kalkkörnchen vorkommen. Von morphotischen Bestandtheilen findet man neben spärlichen Leukocyten je nach der Auskleidung der inneren Cystenwand abgelöste Epithelien oder viel seltener Endothelien in ihrer charakteristischen Form und eventuellen pathologischen Veränderung. Die serösen Cysten pflegen nicht so ungeheuere Grössen zu erreichen, wie die hämorrhagischen, doch können sie auch bis grosskindskopfgross anwachsen und mehrere Liter Flüssigkeit enthalten. Milzcysten mit blutigem Inhalt variiren in ihrem Aussehen sehr wesentlich, je nach dem Alter und der Beschaffenheit der darin enthaltenen Flüssigkeit. Am seltensten findet sich eine rein hämorrhagische Flüssigkeit, welche wie unvermischtes Blut erscheint. Häufiger ist das Blut stark mit Serum verdünnt oder befindet sich im Stadium der Eindickung in Folge von Resorption. Je nachdem das eine oder andere vorliegt, ist Farbe und Consistenz der Flüssigkeit verschieden. Die Farbe wechselt vom Schwärzlichroth zum Dunkelroth, Chokoladenfarben- bis Gelblichroth.

Unter allen Umständen enthält sie Blutfarbstoff, welcher von den ausgelaugten rothen Blutkörpern herrührt. Daneben findet man wohlerhaltene rothe Blutkörper oder Mikrocyten oder die Schatten der ausgelaugten Blutkörper neben den Trümmern derselben und blutkörperhältigen Zellen, die häufig sehr zahlreich vorhanden sind. Amorphes und krystallisirtes Blutpigment wird ebenfalls häufig, namentlich ersteres, gefunden. Daneben reichlich Cholestearin nebst Fibrinfäden und -Gerinnsel. Reichliche Cholestearinkrystalle und eventuell epitheliale Reste der Innenauskleidung des Cystenbalges lassen sich nachweisen; die ersteren ausnahmslos. Dagegen fehlen alle Andeutungen parasitären Ursprungs. Die Aetiologie lässt sich fast immer mit grösserer oder absoluter Wahrscheinlichkeit auf ein Trauma zurückführen, welches manchmal allerdings sehr weit hinter den manifesten Erscheinungen zurückliegt. Jedoch scheint die Entwicklung in vielen Fällen eine sehr langsame zu sein. Ob immer ein wirkliches Trauma (Schlag, Fall, Quetschung oder wie in dem Fall von Spencer Wells die ungeschickte Reposition einer vergrösserten dislocirten Milz) die Ursache gewesen und die weitere Entwicklung von Blutcysten der Milz zur Folge gehabt habe, bleibt dahin-

gestellt; jedoch ist anzunehmen, dass selbst ursprünglich seröse Cysten durch dazugekommene Traumen, Blutungen und entzündliche Processe sich in hämorrhagische umgewandelt und an Grösse bedeutend zugenommen haben. Wir müssen dabei berücksichtigen, dass zur Entstehung von Blutcysten nur Blutungen per rhexin Veranlassung geben können, wie sie namentlich bei pathologischen Veränderungen von Milzgefässen, namentlich Arterien, bei gleichzeitig vorhandener Hypertrophie des linken Ventrikels vorkommen, dagegen niemals Hämorrhagien per diapedesin, wie sie in Folge von Infarctbildung beobachtet werden. Also atheromatös entartete Milzarterienäste, aneurysmatische Ausbuchtungen derselben und andere pathologische Processe kämen in Betracht. Die Erkrankungen des venösen Apparates der Milzgefässe kommen für die Aetiologie der hämorrhagischen Milzcysten wohl kaum jemals in Betracht. Ausser den Blutbestandtheilen in den verschiedensten und mannigfaltigsten Formen findet man noch Leukocyten, häufig mit Fragmenten von Erythrocyten beladen, und Epithelien als Formelemente dieser hämorrhagischen Cysten.

Der Inhalt der Lymphcysten unterscheidet sich von demjenigen der serösen meist durch ein höheres specifisches Gewicht, einen stärkeren Eiweissgehalt, durch das Vorhandensein von weissen und rothen Blutkörpern, wodurch die Flüssigkeit eine fleischwasserfarbene Beschaffenheit annehmen kann und durch die Tendenz zur spontanen Gerinnung. Der Reichthum an Cholestearinkrystallen braucht nicht grösser zu sein, als derjenige der serösen Cysten. Der bei Weitem wichtigste Gesichtspunkt ist natürlich der Nachweis, dass sich diese Cysten aus Ektasien der Lymphgefässe entwickelt haben, welcher erst bei der Untersuchung des resecirten oder exstirpirten Organs, respective Organtheiles, zu liefern ist. Man findet in diesen Fällen bei der mikroskopischen Untersuchung Uebergänge von den wahrnehmbaren Lymphgefässerweiterungen zu den Cysten.

Der Inhalt der sogenannten Fibrocysten (Atlee) ist ebenfalls von gelber Farbe, höherem specifischem Gewicht (bis 1020), coagulirt sofort an der Luft wie Blut, und enthält, wenn überhaupt morphotische Bestandtheile, Faserzellen etc.

Hier wären schliesslich noch die Cholestearincysten der Milz zu erwähnen, bei welchen der ganze zellige Inhalt der Cyste verfettet und eingedickt, schliesslich in einen schillernden Cholestearinbrei umgewandelt wird. Hier ist das Cholestearin aus den vorhandenen Zellen an Ort und Stelle entstanden. Derartige Cysten sind sehr selten und stets älteren Datums; sie sind meistens klein und werden zufällig bei der Autopsie entdeckt. Unter Umständen enthalten sie gar keine Flüssigkeit mehr, sondern sind gänzlich von jenem glitzernden Brei erfüllt.

Ueber die Aetiologie der serösen Cysten liegen bisher aufklärende und abschliessende Untersuchungen nicht vor; die Schluss-

folgerung exacter und neuester Autoren, dass man deshalb für ihre Erklärung vorläufig darauf angewiesen sei, ähnliche Processe anzunehmen, wie sie für die Genese von Cysten in anderen, der Milz nahestehenden Organen festgestellt sind, kann ich nicht theilen. Abgesehen davon, dass ich nicht weiss, was die Autoren unter »der Milz nahestehenden Organen« verstehen, doch wohl blutbereitende Organe, wie Lymphdrüsen und Knochenmark, in denen aber seröse Cysten wohl nur ganz ausnahmsweise vorkommen, möchte ich darauf hinweisen, dass es wohl kaum ein Organ im menschlichen Körper gibt, in welchem sich so zahlreiche kleinere Cysten, namentlich subscapulär finden, als gerade in der Niere, welche zwar ein der Milz topographisch naheliegendes, aber sicher kein ihr physiologisch nahestehendes Organ darstellt, was die betreffenden Autoren doch sicher meinen. Nun, die in der Niere so zahlreich verbreiteten serösen Cysten sind weiter nichts, als Retentionscysten und beruhen auf Undurchgängigkeit des Halses der Bowman'schen Kapseln, haben also nicht das Geringste mit den serösen Cysten der Milz gemein, die keine Retensionscysten sind. Ein Theil der ursprünglich kleineren Milzcysten seröser Beschaffenheit mag im Laufe der Jahre bedeutend an Grösse zunehmen, wie dies durch Zerrungen, Verwachsungen mit der Umgebung und aus anderen Ursachen geschehen kann. In anderen Fällen können durch Traumen Blutungen, selbst wiederholt, in die Cyste stattfinden, wodurch dieselbe erheblich vergrössert und in eine hämorrhagische verwandelt wird. Kommen ferner noch Zerrungen, Stösse, Misshandlungen der cystischen Geschwulst hinzu, wie in dem einen beschriebenen Fall von Milzdislocation durch wiederholte Reposition eines benachbarten Bruches und dauernde ungeschickte Application eines Bruchbandes, so können noch Verwachsungen mit der Umgebung und entzündliche Reizung der Innenwand der Cyste hinzukommen, durch welche der ursprünglich klare seröse Inhalt in einen trübeiterigen verwandelt wird, dessen Hauptbestandtheil aus Eiterkörperchen besteht. Auf der Aussenfläche des cystischen Tumors kommt es zur Auflagerung entzündlicher Producte, wodurch die ursprünglich zarte und dünne Wand in eine mehrere Millimeter dicke derbe, bindegewebige Platte verwandelt wird, welche verkalken und mit der Umgebung verwachsen kann. So zeigt die Aussenwand der Cyste zahlreiche grössere und kleinere Bindegewebsstränge und bindegewebige Verdickungen, welche sich zum Theile knorpelig anfühlen. Erwähnenswerth ist ein Fall von Böttcher[1]), welcher multiple Cysten in einer amyloiden Milz betraf. Zunächst war eine erbsengrosse, mit dünnflüssigem, wasserhellem Inhalt gefüllte Cyste vorhanden, durch deren Höhle ein zartes Balkenwerk ausgespannt war. Dann fanden sich zahlreiche mohn- bis hanfkorngrosse Cysten mit mehr oder weniger breiigem Inhalt und

[1]) Dorpater medicinische Zeitschrift. 1870.

endlich noch sehr zahlreiche cystische Hohlräume, wie die mikroskopische Untersuchung ergab. Der Autor führt diese multiple Cystenbildung in der Milz auf Gewebserweichung und nekrotische Abstossung des Milzgewebes in Folge von amyloider Gefässentartung und Verschluss zurück.

Die hämorrhagischen Cysten mit rein blutigem Inhalt müssen unzweifelhaft auf Blutergüsse zurückgeführt werden, welche direct in das Milzgewebe hinein stattfinden. Dabei handelt es sich ausschliesslich um Hämorrhagien per rhexin und nicht per diapedesin. Das in Folge einer Gefässruptur sich bildende Hämatom wird abgekapselt. Die rein flüssigen Bestandtheile desselben werden zum Theil resorbirt, zum Theil eingedickt und in eine chokoladenbraune Masse verwandelt, welche Blutfarbstoff als Pigment und in krystallinischer Form nebst reichlichen Cholestearinkrystallen enthält. Die weiteren Veränderungen des cystischen Inhalts entsprechen den analogen in anderen apoplektischen Herden. Die Gefässruptur kann in Folge von atheromatösen und anderen Erkrankungen der Arterien, seltener der Venen zu Stande kommen, oder sie ist bedingt durch ein Trauma, welches die Milz trifft. Auf solche Weise entstandene Cysten können jahrelang sehr klein bleiben, bis sie durch eine gelegentliche Ursache sich rapid vergrössern und kindskopfgrosse Tumoren bilden. In einem Falle lag das Trauma ein Jahrzehnt zurück.

Für die Aetiologie der in den Lymphbahnen zur Entwicklung gelangenden Cysten (Lymphcysten) bietet die histologische Untersuchung keine Anhaltspunkte. Von wesentlichem Einfluss für die Genese der Cyste ist ihr Inhalt und die endotheliale Auskleidung der inneren Wandfläche. Die bei der Incision solcher Cysten entleerte Inhaltsflüssigkeit sowie ihre Gerinnungsproducte, welche die Spalt- und Hohlräume der Schnittpräparate ausfüllen können, stimmen in ihrer Zusammensetzung vollständig überein mit den Inhaltsmassen, welche in den Lymphcysten anderer Körperregionen sich vorfinden. Die Hohlraum- und Cystenbildung kommt in dem Lymphapparat der Milz, und zwar in den ektasirten Lymphgefässen derselben zur Entwicklung.

Während die innere Wand der Lymphcysten mit einer feinen Endothelialauskleidung von doppelter oder mehrfacher Lage versehen ist, deren Endothelien zum Theil starke Wucherungsprocesse und eventuell Verfettungen darbieten und sich zu riesenzellenähnlichen Gebilden herausentwickeln können, wie sie als Auskleidung der Gascysten in der Scheide beschrieben worden sind, pflegen die serösen Cysten mit einem einschichtigen Plattenepithel ausgekleidet zu sein, welches dem Endothel seröser Häute vergleichbar ist und in Fettdegeneration begriffen sein kann. An hämorrhagischen Cysten hat man wiederholt jeden Zellenbelag vermisst, was jedoch nicht gegen ihr Vorhandensein spricht. Bei der Aufbewahrung der Präparate in conservirenden oder erhärtenden Flüssig-

keiten kann derselbe verloren gehen, während er sich bei der Untersuchung des frischen Präparates eventuell nachweisen lässt.

Zu erwähnen wäre noch, dass in sämmtlichen beschriebenen Fällen, mit Ausnahme von einem, in welchem die Cyste mehr im oberen Abschnitt der Milz ihren Sitz hatte, die Cysten in der unteren Milzhälfte sassen, während die obere Hälfte des Organs ganz normal war. Dieselben waren überall durch einen membranösen Sack abgeschlossen. Soweit diesem Reste von Milzgewebe anhafteten, war derselbe an seiner Innenfläche von einem Trabekelsystem ausgekleidet, welches der Cyste das Gepräge eines cavernösen Gewebes verlieh. Die grossen unioculären Cysten kommen in den meisten Fällen wahrscheinlich durch die Rareficirung des Trabekelsystems zu Stande.

Symptomatologie.

Die Cysten der Milz pflegen sich anfangs ganz symptomlos zu entwickeln und erst dann ausgesprochene Krankheitssymptome hervorzurufen, wenn die Geschwulst ein erhebliches Volumen erreicht hat. Diese Beschwerden als solche kommen jedoch nicht der besonderen Art der Erkrankung zu, sondern lediglich der Zunahme des Milzvolumens. Je grösser letzteres, je grösser sind die Beschwerden. Erwähnenswerth ist der Symptomencomplex in dem Fall von Fr. Fink, welcher eine Lymphcyste bei einem 14jährigen Knaben betraf. Derselbe kam eines Tages aus der Turnstunde nach Hause und klagte über Schmerzen in der Milzgegend. Kurze Zeit darauf entdeckte er eine apfelgrosse, frei bewegliche Geschwulst in der Milzgegend. Im weiteren Verlauf erkrankte Patient unter acut einsetzendem, hohem Fieber, Uebelkeit, Erbrechen, so dass er zu Bette liegen musste. Nach fünf Tagen schwanden die Erscheinungen und der Knabe fühlte sich relativ wohl, während die Bauchgeschwulst schneller wuchs und die anfangs geringen Beschwerden an Intensität zunahmen. Die lästigsten Beschwerden bestanden in Schmerzen in der Milzgegend und sofort auftretender Athemnoth in der Rückenlage.

Auch beim Stehen musste Patient, um seinen Zustand erträglicher zu machen, sich nach der rechten Seite beugen. Sonst bot der Zustand zu keinen Klagen Veranlassung. Es ist anzunehmen, dass beim Turnen die Milz in irgend einer Weise eine Misshandlung (vielleicht Quetschung) erlitten hatte, in Folge deren unter entzündlichen Erscheinungen eine starke Volumszunahme eintrat. Die weitere Folge waren die spontanen und Druckschmerzen und die namentlich in der Rückenlage eintretende Athemnoth. — Schmerzen in der Milzgegend, eventuell ins linke Hypochondrium und selbst nach der linken Axilla ausstrahlend, sind auch in anderen Fällen nebst Verdauungsstörungen, Aufstossen und selbst Erbrechen

beobachtet worden, ohne aber constante Symptome der Milzcysten zu bilden. Vielmehr sind dieselben im Wesentlichen von der Grösse der Geschwulst und der damit verbundenen Verdrängung und Compression von Nachbarorganen abhängig. Die in dem Bardenheuer'schen Fall so prägnant hervorgetretenen Erscheinungen: Schmerzen im Unterleib, die aus dem kleinen Becken ins linke Hypochondrium hinaufzogen und mit bedeutender Störung der Verdauung, mit heftigen Magenschmerzen, Aufstossen, Erbrechen und namentlich mit dem Gefühl einer gewaltsamen Zerrung im Hypochondrium, sowie mit hartnäckiger Obstipation einhergingen, sind dadurch zu erklären, dass eine sehr grosse hämorrhagische Milzcyste dislocirt und im kleinen Becken festgewachsen war. Nach glücklicher Resection des Tumors schwanden die Symptome gänzlich, ganz besonders so weit sie sich auf das Gefühl der gewaltsamen Zerrung im linken Hypochondrium und auf die hartnäckige Obstipation bezogen.

Grosse Tumoren werden ein Gefühl von Schwere und Druck, eventuell spontanen und Druckschmerz, zuweilen Obstipation und häufig Aufstossen hervorrufen. In anderen Fällen sind gar keine krankhaften Symptome beobachtet worden, bis die zufällig entdeckte Geschwulst auf die Krankheit hinwies. Ebensowenig hat man bis jetzt selbst bei den grössten Milzcysten Veränderungen des Blutes vorgefunden, weder betreffs des numerischen Verhältnisses der Blutkörper zu einander, noch mit Bezug auf den Hämoglobingehalt. Sind durch den Tumor Compressionen oder Verdrängungen benachbarter Organe bedingt, so werden die davon abhängigen Functionsstörungen in denselben auftreten. Das wichtigste und ausschlaggebende Symptom aber ist und bleibt der Nachweis eines Tumors im linken Hypochrondrium mit den charakteristischen Eigenschaften der Cyste.

Diagnose.

Die Diagnose kann erst dann mit Sicherheit gestellt werden, wenn die cystische Natur des Milztumors direct durch die Palpation nachweisbar ist. Dies ist in den meisten Fällen möglich, da die grösseren Cysten stets im unteren Abschnitt des vergrösserten Organs ihren Sitz haben und daher unterhalb des Rippenbogens leicht abgetastet werden können. Schwierigkeiten erwachsen hauptsächlich in denjenigen Fällen, in welchen, wie in dem von Credé, die cystische Geschwulst von Darm und Netz überlagert ist.

Bei der Betrachtung des Abdomens sieht man in der linken Hälfte desselben eine meistens oblonge Vorwölbung, welche sich vom linken Rippenbogen gegen die Mittellinie hinzieht. Bei tiefer Inspiration sieht

man die Geschwulst, falls sie nicht durch Adhäsionen fixirt ist, deutlich tiefer treten, während sich die Bauchhaut von ihr abhebt. Die Percussion ergibt über der Vorwölbung einen leeren Schall, entsprechend der Circumferenz des Tumors, welcher oberhalb des Rippenbogens in die für die der normalen Milzdämpfung charakteristische Form übergeht. Bei dem Versuch, durch hohe Wassereingiessungen den Darm zu füllen, constatirt man an der unteren und linken Circumferenz der Geschwulst eine Dämpfung des vorher tympanitischen Percussionsschalles, welche nach Abfluss des Wassers wieder verschwindet.

Durch die Palpation kann man entsprechend den sichtbaren Contouren der Vorwölbung einen scharf begrenzten, an seiner Oberfläche glatten Tumor nachweisen, welcher an einer oder mehreren Stellen kugelige Vorwölbungen erkennen lässt. In dem von mir beobachteten Fall konnte man den Tumor unterhalb des linken Rippenbogens nachweisen und bis in die Mittellinie verfolgen, wo er dicht unter dem Nabel aufhörte. Das Gefühl der Fluctuation kann man am deutlichsten dadurch hervorrufen, dass man den zweiten und dritten Finger jeder Hand in der Entfernung von 4—5 cm auf die Geschwulst fest auflegt und abwechselnd bald mit den Fingern der einen oder anderen Hand auf den Tumor drückt. Durch die jedesmalige Verdrängung der Flüssigkeit wird das Gefühl der Fluctuation erzeugt. Ist die Cyste sehr prall gefüllt, so ist zuweilen keine Fluctuation nachzuweisen; dieselbe tritt aber auf, sobald man einen Theil der Flüssigkeit durch Punction entleert hat. Der Nachweis der Fluctuation kann dadurch erleichtert werden, dass man sich von der Lendengegend aus die Milz nach vorn entgegendrücken lässt; auch kann man in diesen Fällen durch geeignete kurze Stösse in der Lendengegend ein sehr schönes Ballotement hervorrufen. Man lege zur Wahrnehmung desselben die linke Hand flach auf die Geschwulst auf und übe mit den Fingern der rechten Hand durch kurzen Anschlag die erwähnten Stösse aus.

Selbstverständlich kann man durch die genannten Untersuchungsmethoden nur den Nachweis von dem Vorhandensein eines mit Flüssigkeit gefüllten Hohlraumes erbringen; welcher Art die Cyste ist, und in welchem Organ dieselbe ihren Sitz hat, muss, soweit es die erstere Frage betrifft, immer, soweit die letztere, häufig noch durch andere Methoden nachgewiesen werden.

Die Frage nach der Natur des Cysteninhalts kann in letzter Instanz lediglich durch die Probepunction, respective durch die Probelaparotomie, an welche sich eventuell sofort die definitive Entfernung der Neubildung anschliesst, endgiltig entschieden werden. Ich will hier auf diese Frage, welche Methode vorzuziehen sei, nicht näher eingehen, da ich an anderer Stelle auf dieselbe, die ja überhaupt vorzugsweise chirurgischen Charakters ist, zurückkomme. Vom Standpunkte des Chirurgen aus würde ich sicher

jede Probepunction für überflüssig erachten, wenn eine ausgiebigere Eröffnung des Abdomens zum Zwecke der Radicalheilung nothwendig ist und angestrebt wird. Häufig genug kommen indess die Kranken zu innern Aerzten ihres Vertrauens und wünschen, von ihnen berathen zu werden, wobei dann jede Zurede, einen Chirurgen zu consultiren, an ihrer Hartnäckigkeit oder ihrer Furcht vor chirurgischen Eingriffen abprallt; zu einer einfachen Probepunction entschliessen sie sich verhältnissmässig leicht, namentlich wenn dieselbe von einem Nichtchirurgen ausgeführt wird. Ich halte es für gegeben, an dieser Stelle meine eigenen Erfahrungen dahin zusammenzufassen, dass ich, obgleich ich principiell unter allen Umständen der Probelaparotomie mit möglichst unmittelbar nachfolgender definitiver Operation im Mussfalle das Wort rede, bei fast zahllosen Probepunctionen, die zum Theil noch in eine nicht antiseptische Zeit fielen, niemals einen unangenehmen Zwischenfall erlebt habe; vor Allem aber niemals eine Vereiterung eines früher klaren, nicht purulenten Inhalts beobachtet habe. In dem einzigen Ausnahmsfall, der nicht mich, sondern einen Hospitalscollegen betraf, handelte es sich nicht um die Einführung pathogener Bakterien und um den Uebergang eines serösen in einen purulenten Inhalt, sondern um die Punction eines hämorrhagischen Erweichungsherdes, in Folge dessen die total erweichte und Fluctuation vortäuschende Milz barst und zum Tode durch Verblutung führte. Aber, abgesehen von diesem einen, höchst beklagenswerthen und nicht vorherzusehenden Unglücksfall, kann ich versichern, dass jede zweckmässig ausgeführte Probepunction ohne jeden störenden Zwischenfall verlief und stets zur Aufklärung der Situation führte. Ganz vorzugsweise gilt dies für diejenigen Fälle, in welchen es sich um die Frage handelte, ob Echinococcen oder andere cystische Erkrankungen der Milz vorlagen. In Fällen, in denen diese Frage entschieden werden soll, empfiehlt es sich, vor der Punction die Patienten einige Zeit auf dem Bauch liegen zu lassen, damit die in der Flüssigkeit vorhandenen corpusculären Elemente sich nicht in der Rückenlage derart zu Boden senken können, dass man bei der Punction nur flüssige Bestandtheile herausbekommt. Mir ist dies in einem Fall begegnet, in welchem ich die richtige Natur der Erkrankung erst bei der zweiten Punction erkannte, nachdem ich durch längere Bauchlage eine Vermischung der festen und flüssigen Bestandtheile erzielt hatte. Abgesehen davon, worauf ich bei Besprechung der Hydatidencysten näher eingehe, kommen wesentlich in differentielldiagnostischer Beziehung die cystischen Degenerationen der benachbarten Organe in Betracht, vor Allem die Hydronephrose der linken Niere, namentlich wenn sich dieselbe in einem bereits dislocirten Organ entwickelt hat, ferner die Echinococcen des linken Leberlappens, sowie Ergüsse der linken Pleurahöhle, endlich die viel selteneren Cysten im Pankreas,

Mesenterium, Omentum, Ligamentum latum und eventuell in neugebildeten Mesenterialplatten, welche das Product chronisch entzündlicher Processe darstellen. Auch Cysten, die sich in dislocirten Milzen entwickelt haben und adhärent geworden sind, können für die Diagnose grosse Schwierigkeiten darbieten und gelegentlich mit Ovariencysten verwechselt werden.

Bei einer retroperitoneal gelegenen Hydronephrose würde der Percussionsschall oberhalb der Geschwulst meist tympanitisch sein, weil der mit Luft gefüllte Darm den Nierentumor überlagert. Dieser tympanitische Schall würde verschwinden, sobald man den Darm vom Rectum aus mit Flüssigkeit anfüllt, und wieder auftreten, sobald man die Flüssigkeit entweichen lässt. Bei einer Milzgeschwulst dagegen würde der laterale, der Milzgeschwulst angrenzende Darmabschnitt zwar auch durch die Füllung mit Wasser gedämpften Schall geben, wodurch indess die schon vorher vorhandene Dämpfung nur an Umfang zunehmen würde. Anders müssten sich die Verhältnisse gestalten, wenn die Niere in Folge angeborener Lagerung innnerhalb des Bauchfells bei hydronephrotischer Volumszunahme den Darm verdrängte und bereits gedämpften Schall ergäbe. Von grosser Wichtigkeit ist es, wenn Verdacht auf linksseitige Hydronephrose vorliegt, eine genaue Untersuchung der Milz vorzunehmen, namentlich zu versuchen, ob man bei tiefer Inspiration den unteren Rand derselben fühlen kann. Ferner ist es wichtig, nachzuweisen, ob die Milzdämpfung mit derjenigen des Tumors zusammenhängt oder durch eine Zone tympanitischen Schalles abgegrenzt ist. Auch wird bei Verdacht auf Hydronephrose die rechte Niere genau zu palpiren sein, um eventuell die compensatorische Hypertrophie derselben nachzuweisen. Von nicht zu unterschätzendem Werth ist es, die eventuelle Ursache der Hydronephrose aufzufinden, ob Steine im Ureter oder Compression desselben, ob Prolaps des Uterus oder der Scheide etc. vorliegt, eventuell durch cystoskopische Untersuchung zu entscheiden, ob die linke Niere noch functionirt. In manchen Fällen könnte nur die Probepunction zu einer klarstellenden Diagnose führen. Bei nicht sehr lange bestehenden Hydro- oder Pyonephrosen würde das Vorhandensein von Harnstoff, Harnsäure und Harnfarbstoffen oder Eiter die Diagnose klären. Indess ist es hinlänglich bekannt, dass bei lange bestehenden Hydronephrosen schliesslich jede Spur der genannten specifischen Harnbestandtheile verloren geht, so dass sich der Inhalt einer Hydronephrose schliesslich weder von dem Inhalt eines Hydrops cystidis felleae, noch von dem einer serösen Milzcyste mit Sicherheit unterscheiden lässt.

Ein sehr reichlicher Gehalt der Flüssigkeit an Cholestearinkrystallen wird zu Gunsten einer Milzcyste sprechen, ebenso spontane Gerinnung des Cysteninhalts. Die Unterscheidung einer serösen oder Blutcyste von

einem Echinococcus der Milz ist ganz vorzugsweise durch die Probepunction zu stellen, da das Hydatidenschwirren keineswegs constant vorhanden ist und bei sehr prall gefüllten Säcken überhaupt nicht vorzukommen pflegt. Die charakteristischen Bestandtheile, wie Scolices, Membranen, ganze Kränze und einzelne Haken sichern die Diagnose mit präciser Schärfe. Ueberdies ist das Vorkommen von Bernsteinsäure und gelegentlich von Zucker auch äusserst charakteristisch. Spuren von Eiweiss können sowohl bei Echinococcen, sowie bei seröser Cystenflüssigkeit vorkommen und sind für die Diagnose von gar keiner Bedeutung. Die Cysten des Pankreas sind bezüglich ihres Inhalts genügend gekennzeichnet durch das Vorhandensein von grösseren Mengen oder Spuren pankreatischen Saftes mit seinen charakteristischen Eigenschaften; ist die Cyste sehr alten Datums, und die Drüse nicht mehr secretionsfähig, so kann allerdings jede Spur davon im Cysteninhalt fehlen. Sollte eine im oberen Theile der Milz zur Entwicklung gelangte Cyste das Zwerchfell nach oben gedrängt haben, ein bis jetzt noch nicht beschriebenes Vorkommen, so könnte möglicherweise dadurch das Bestehen eines linksseitigen Pleuraergusses vorgetäuscht werden. In einem solchen Falle wäre zunächst genau die Form der Dämpfung festzustellen, und ferner darauf zu achten, ob man vorn links das Zwerchfellphänomen wahrnehmen könnte. Bei einseitigen Pleuraexsudaten fehlt dasselbe auf der erkrankten Seite ausnahmslos, während es bei einer Verdrängung des Zwerchfells durch eine Cyste, die doch nur stellenweise stattfinden könnte, unzweifelhaft noch sichtbar sein müsste.

Verlauf.

Die Gefahr der Cyste hängt lediglich von ihrer Grösse und der Schnelligkeit ihres Wachsthums ab. Die kleinen serösen Cysten bestehen zuweilen lange symptomenlos, bis ihr Inhalt schliesslich eingedickt wird und die Wand verkalkt. Einen derartigen, wahrscheinlich aus einer Cyste hervorgegangenen grossen Kalkknoten habe ich einmal deutlich gefühlt und die Kalkschale durch das klingende Geräusch, welches ich vermittelst einer darauf eingestochenen Stahlnadel von der Form einer Harpune hervorbrachte, demonstriren können.

Andere Cysten, welche viele Jahre symptomlos bestanden hatten, fangen in Folge einer äusseren Veranlassung oder aus unbekannten Ursachen plötzlich zu wachsen an und erreichen innerhalb verhältnissmässig kurzer Zeit die Grösse eines Kinderkopfes und darüber. Namentlich scheint dies bei den Blutcysten der Fall zu sein, wenn von Zeit zu Zeit neue Blutungen in sie hinein stattfinden, wodurch die Cyste schnell vergrössert wird. Dies geschieht meist unter Eintritt heftiger Schmerzen

in der Milzgegend, welche von der heftigen Spannung der Milzkapsel herrühren. Auch heftiges Aufstossen ist unter diesen Bedingungen beobachtet worden. Die Schmerzen, oder wie es die Kranken häufig bezeichnen, das »Seitenstechen« oder die »Milzstiche« können auch von einer entzündlichen Reizung des serösen Ueberzuges herrühren, welche Folge der starken Dehnung und Zerrung des letzteren ist. Klinisch gibt sich diese Perisplenitis leicht zu erkennen durch ein fühl- und hörbares Reiben, welches selbst die Stärke des Neulederknarrens annehmen und lange bestehen kann. Die weiteren Gefahren, welche sehr grosse Milzcysten bedingen können, bestehen in der Verdrängung und Compression benachbarter Organe, in Durchbruch in die freie Bauchhöhle mit eventueller Peritonitis, in Perforation der Cyste nach vorangegangener Verwachsung mit einem benachbarten Organ, z. B. dem Darm, wobei sich der Cysteninhalt durch diesen entleeren würde, wie dies gelegentlich bei Ovariencysten beobachtet wird, und schliesslich in Vereiterung des Cysteninhaltes. Die Literatur der letzten Jahrzehnte schliesst die Gefahr der Perforation völlig aus, da man in allen Fällen die richtige Diagnose mindestens vermuthet und zeitig genug operirt hat.

Prognose.

Die Prognose kann daher im Ganzen nicht ungünstig gestellt werden, weil bei rechtzeitiger Entsprechung der operativen Indication in allen beschriebenen Fällen der Ausgang ein günstiger war. Die nicht zur Operation gelangenden kleinen Cysten spielen keine wesentliche Rolle, da sie symptomlos verlaufen und bei unvermuthet schnellerem Wachsthum leicht erkannt und entfernt werden.

Behandlung.

Die kleinen Milzcysten entziehen sich durch ihre Symptomlosigkeit der Diagnose und der Behandlung. Für die grossen Cysten kann nur eine operative Therapie in Frage kommen. Von der einfachen Punction mit eventuell nachfolgender Injection reizender Flüssigkeiten ist ein dauernder Erfolg nicht zu erwarten, und ist daher das Verfahren von den Chirurgen ganz verlassen worden. Für die chirurgische Beseitigung der Cysten stehen drei Wege offen: entweder in einer oder zwei Sitzungen die Cystenwand an die Wundränder des Peritoneum anzunähen und alsdann zu incidiren, wobei die Cyste durch Eiterung schrumpfen soll, oder die Totalexstirpation der Milz, oder endlich die Resection des unteren Milzendes sammt der Cyste, ein Verfahren, welches mit Erfolg von Gussenbauer und Bardenheuer ausgeführt ist. Die

erstere Operationsmethode dürfte wohl auch als verlassen zu betrachten sein, so dass lediglich die Totalexstirpation und die Resection in Frage käme. Die erstere ist, wie wir früher gezeigt haben, häufig mit Erfolg ausgeführt worden. Es kann indess wohl keinem Zweifel unterliegen, dass bei gleicher Gefahr und gleichem Erfolg der partiellen Resection der Vorzug vor der Totalexstirpation gebühren würde. Ausserdem wissen wir, dass die letztere Operation erheblichen Einfluss auf die Blutbereitung hat insofern, als man nach der Entmilzung bedeutende Abnahme der rothen, Vermehrung der weissen Blutkörperchen und Auftreten zahlreicher Mikrocyten beobachtet hat. Neben dieser Deterioriation des Blutes hat man auch entzündliche Schwellung der Schilddrüse und der oberflächlichen Lymphdrüsen, gelegentlich auch der Bronchial- und Mesenterialdrüsen, nachweisen können. Analoge Veränderungen als Folgezustände partieller Milzresectionen sind bisher nicht constatirt worden. Ausserdem sind wahrscheinlich — die vorliegenden Erfahrungen sind noch nicht ausreichend — der Operationsshock sowie die Gefahr der Nachblutung aus dem Stiel oder aus den Adhäsionen, wie sie Spencer Wells, Billroth, Bonsra u. A. nach der Totalexstirpation beobachteten, viel weniger zu fürchten.

Eingehendere Versuche, welche Franz Bardenheuer auf Veranlassung des Kölner Chirurgen gleichen Namens über partielle Resection der grossen Unterleibsdrüsen angestellt hat, haben ergeben, dass grössere Theile der grossen Unterleibsdrüsen mit vollständiger Erhaltung der Functionsfähigkeit des zurückbleibenden Restes entfernt werden können, ja dass auch eine compensatorische Hypertrophie des zurückgebliebenen Theiles eintritt, so dass bei späterer Besichtigung der resecirten Organe die Resectionsstelle meistens nicht mehr auffindbar war, es sei denn, dass an dieser Stelle Verwachsungen mit der Umgebung eingetreten waren. In ausgedehntestem Masse hat namentlich Ponfick derartige Leberresectionen ausgeführt, denen in kürzester Zeit nach dem Eingriff mächtige Neubildung des verloren gegangenen Drüsengewebes nachfolgte. Gestützt auf diese Versuche und die Erfahrungen über die partielle Nierenexstirpation an Menschen lässt sich wohl die Behauptung rechtfertigen, dass auch die eventuellen Gefahren der totalen Milzexstirpation durch die partielle Exstirpation wesentlich verringert, wenn nicht überhaupt ganz beseitigt werden. — Bardenheuer hat die Milz einmal wegen leukämischer Intumescenz bei einem sonst noch recht gesunden und kräftigen Mann entfernt. Der Kranke starb 13 Tage nach der Operation bei durchaus günstiger Beschaffenheit der Wundhöhle. Die Operation war unter Benutzung der festen, perisplenitischen, neu gebildeten Kapsel fast vollständig extraperitoneal ausgeführt, und die Wundhöhle durch Vernähung der Peritonealöffnung vollkommen extraperitoneal

gelagert. Der Kranke fühlte sich anfänglich sehr wohl, wurde indess zusehends immer schwächer und bleicher, ganz marmorweiss, äusserst anämisch, wie nach einer chronischen Blutung, obgleich Patient weder bei, noch nach der Operation Blut verloren hatte.

Auch in andern Fällen von glücklich verlaufenen Operationen stellte sich nach der Totalexstirpation eine schwere Leukocytose ein, welche indess später gänzlich schwand. So zweifellos diese Operation in geeigneten Fällen ihre Berechtigung hat, so verdient die partielle Resection, falls das primäre Leiden mit Erhaltung eines Theiles der Milz zu entfernen ist, bei gleicher Wirksamkeit und gleicher Gefahrlosigkeit jedenfalls den Vorzug.

Bardenheuer führte in seinem Fall von hämorrhagischer Milzcyste die Operation in folgender Weise aus: der Assistent umfasste das untere Ende der Milz direct oberhalb der Cyste und comprimirte dieselbe in toto, während der Operateur mit einigen Messerzügen die Milz oberhalb der Cyste quer durchtrennte. Die Blutung war selbst dann, wenn der Assistent die Compression zeitweilig aufhob, relativ gering; das Milzgewebe blutete nur leicht parenchymatös; aus einigen bindegewebigen Septis entleerte sich in einem schwachen Strahl etwas mehr Blut; etwas stärker war die Blutung aus der Kapsel nach dem Hilus zu. Der Assistent setzte nun die Compression des ganzen Organs etwa fünf Minuten lang fort, während der Operateur gleichzeitig eine Jodoformcompresse auf die Wundfläche fest aufdrückte. Nach dem Aufheben des Druckes war die Blutung schon weit geringer; der Operateur legte einige Umstechungsnähte nach der Hilusseite hin durch die Kapsel in der Nähe des unteren Endes der Milz an und verschorfte die Wundfläche der Milz mittels einiger Glüheisenstriche, worauf die Blutung stand. — Die Milz, welche durch die Operation etwa um ein Drittel verkleinert war, wurde alsdann in die Abdominalhöhle geschoben und stieg unter dem Zug seitens seiner gezerrten Ligamenta gastrolienale und phrenicolienale bis zum linken Hypochondrium hinauf. Die Wunde des Peritoneum wurde mittels Seidenfäden geschlossen, und die extraperitoneale Wundhöhle in der Abdominalwand oberhalb der Blase mit sterilisirter Gaze ausgestopft. Der Wundverlauf war ein vollkommen afebriler und normaler. Die Symptome der Leukocytose fehlten vollkommen, sowohl in den ersten Wochen nach der Operation, als später (nach sieben Wochen). Auch Anschwellung der Schilddrüse wurde nicht beobachtet.

Gussenbauer entschloss sich in seinem Fall von Lymphcyste der Milz zur partiellen Resection, weil keine Veränderung der Blutbeschaffenheit nachweisbar war, und er hoffte, dass durch diese Operation auch keine solche eintreten würde. Die Operation wurde extraperitoneal mit dem Thermokauter ausgeführt. Die Durchtrennung erfolgte in querem Durch-

messer, entsprechend der Mitte des Organs, Schritt für Schritt bei gleichzeitiger vollständiger Blutstillung durch die Verschorfung; nur zwei stärker blutende Gefässe nahe dem Hilus der Milz mussten mit Klemmpincetten gefasst werden. Der Eingriff gelang ohne Zwischenfall, die Blutung stand unter dem starken Schorf vollkommen, die resecirte Milz wurde an Ort und Stelle gebracht, und die Bauchwunde durch sechs tiefe und zwölf oberflächliche Nähte vereinigt.

Die partiellen Resectionen sind in denjenigen Fällen in Anwendung zu bringen, in welchen die pathologischen Veränderungen auf einen Abschnitt der Milz beschränkt sind. In diesen Fällen wird durch den Eingriff alles erreicht: 1. Alles Krankhafte entfernt, 2. der Gesammtorganismus in seiner Thätigkeit nicht beeinträchtigt. Zwar hat die Beobachtung gelehrt, dass entmilzte Menschen und Thiere lange Zeit am Leben bleiben können, und es wurde durch die Erfahrung und das Experiment der Beweis erbracht, dass die Milz als ein zur Lebenserhaltung nicht absolut nothwendiges Organ betrachtet werden muss; indess hat man im Anschluss an Milzexstirpationen in Fällen von bis dahin normaler Blutbeschaffenheit bei genauer und längerer Beobachtung Veränderungen nachgewiesen, welche die Zusammensetzung des Blutes, die Schilddrüse und Lymphdrüsen betrafen. Namentlich hat Credé auf diese Erscheinungen nach Exstirpation der Milz hingewiesen, welche Ceci bestätigt hat. Auch Zesas konnte experimentell eine Veränderung der Blutbeschaffenheit und eine Vergrösserung der Mesenterial- und Bronchialdrüsen bei Thieren nachweisen. Derartige Veränderungen sind bisher nach partieller Resection der Milz beim Menschen nicht beobachtet worden.

Die Echinococcen der Milz.

Allgemeines.

Der Echinococcus siedelt sich im Ganzen selten in der Milz an. Finsen, der 235 Fälle der Echinococcenkrankheit der Unterleibsorgane zusammengestellt hat, ermittelte, dass 176mal die Leber, 3mal die Nieren und nur 2mal die Milz der Sitz des Parasiten war; in 54 der Finsen'schen Fälle war das Abdominalorgan, in dem der Echinococcus sich angesiedelt hatte, nicht genauer zu bestimmen. Neisser fand bei sehr sorgfältiger Durchmusterung der gesammten einschlägigen Literatur insgesammt nur 28 Fälle von Milzechinococcus unter 900 Fällen dieser Krankheit. Dabei ist nicht unterschieden, wie oft der Echinococcus in der Milz isolirt war.

Mosler brachte neben 12 ganz zufällig bei der Section entdeckten Fällen 18 intra vitam beobachtete Fälle zusammen. Diese Tabelle ergänzte im Jahre 1888 Hirschberg, welcher 41 sichere klinische Beobachtungen von solitärem Milzechinococcus sammelte. In anderen 37 Fällen war derselbe durch Echinococcen anderer Organe, namentlich der Abdominalorgane, complicirt. Im Ganzen dürfte etwa der Milzechinococcus in 3—3·5% der Fälle beobachtet werden, während er in der Häufigkeitsscala der befallenen Organe überhaupt die achte bis neunte Stelle einnimmt. Häufiger befallen werden vor Allem die Leber, der Champion der Echinococcuskrankheit, mit 50—70% der Fälle, die Nieren, die Lungen und die Schädelhöhle (in annähernd gleicher Häufigkeit), das kleine Becken, die weiblichen Genitalien, die Mamma, die Circulationsorgane und endlich die männlichen Genitalorgane in gleicher Häufigkeit wie die Milz. In Hinsicht auf das Geschlecht zeigt sich kein wesentlicher Unterschied im Vorkommen des Echinococcus der Milz. Was das Alter der von Milzechinococcus Befallenen anbetrifft, so standen die meisten im jugendlichen Alter aufwärts bis zu den ersten Mannesjahren. Die frühesten Kinderjahre scheinen ebenso selten davon betroffen zu werden, wie die späteren Lebensalter. Der jüngste Fall von Milzechinococcus, den ich selbst beobachtet, betraf einen Knaben von 10 Jahren; jüngere Fälle habe ich in der Literatur überhaupt nicht finden können.

Die Fälle von Milzechinococcus hat man zunächst in zwei grosse Gruppen zu scheiden, je nachdem die Milz allein, oder ausser ihr zugleich noch andere Organe des Körpers Echinococcuscysten bergen. Ein anderes Princip der Eintheilung der Fälle von Milzechinococcus ist durch den Sitz der Cyste in oder an dem Organ gegeben.

Pathologische Anatomie.

Die Wege, auf welchem sich das in den Darmcanal des Menschen eingeführte Ei einen Zugang zur Milz bahnt, sind nicht mit Sicherheit bekannt. Nach den neueren Anschauungen muss man an eine passive Beförderung der Echinococcuseier aus dem Darmrohr in den Organismus festhalten. Was die weitere Verbreitung anbetrifft, so muss man für die Organe des grossen Kreislaufs, zu denen ja die Milz gehört, folgende Bahnen annehmen: Die Keime passiren die Lymphgefässe des Mesenteriums, erreichen auf anatomisch wohlbekannten Bahnen den Truncus lymphat. intest., durch diesen den Truncus thoracicus, die Vena jugularis und das rechte Herz. Aus diesen gelangen sie in die Verzweigungen der Arteria pulmonalis, in deren Capillaren zurückgehalten sie die Lungenechinococcen darstellen. Gelangen sie jedoch durch den kleinen Kreislauf in das linke Herz, so stehen nun sämmtliche Organe des Körpers

durch die arteriellen Bahnen einer Einwanderung offen. Die Arteria lienalis führt die Keime weiter in die Milz.

Der Parasit tritt in der Milz nur in einer Form auf, derjenigen des Echinococcus unilocularis; die in anderen Organen allerdings auch sehr selten beobachtete Form des Echinococcus multilocularis scheint in der Milz nicht vorzukommen.

Der Echinococcus stellt meist runde, mit Flüssigkeit gefüllte Cysten (Blasen) dar, deren Grösse wesentlich variirt und in der Milz bis zur Apfelgrösse anwachsen kann. Am häufigsten begegnet man einer einzigen Cyste, manchmal kommen deren mehrere vor. Die Cyste sitzt bald in der Tiefe des Organs, bald oberflächlich. Reicht sie bis dicht an die Milzkapsel, so erscheint diese häufig getrübt, verdickt, mit Auflagerungen versehen, mitunter auch mit der Nachbarschaft verwachsen, so mit dem Magen, Colon, dem Diaphragma und den Bauchdecken. Portal gibt an, dass Echinococcen auch gestielt der Oberfläche der Milz aufsitzen können, und dass sie sich gelegentlich von der Milz gänzlich loslösen. In anderen Fällen fand man im subperitonealen Zellgewebe oder sonst in der Nachbarschaft den primären Echinococcus, der erst secundär mit der Milz in Verbindung trat.

Die Volumszunahme der Milz ist von der Grösse und Zahl der Blasen abhängig. Der Parasit findet in dem weichen Milzgewebe günstige Bedingungen für sein Wachsthum. Seine Grösse ist daher oft beträchtlich. Die nachgiebige Pulpa wird auseinander gedrängt und atrophisch. Bei ursprünglich centraler Lage des Echinococcus sitzen die Reste des Milzgewebes schliesslich als höckerartige Protuberanzen der Cyste auf. Bei mehrfacher Echinococcenentwicklung kann schliesslich der grössere Theil des eigentlichen Milzgewebes durch Druckatrophie zu Grunde gehen. Doch geschieht dies nicht immer. Ich habe Fälle von Milzechinococcus gesehen, bei denen das Parenchym, von der Cyste abgesehen, völlig erhalten war. Wiederholt hat man an entfernten Stellen hyperplastische Veränderungen gefunden, die sich in der Form von elastischen Knoten präsentirten und als compensatorische Hyperplasien des Milzgewebes aufzufassen sind.

Je nachdem der Echinococcus im oberen oder unteren Pol der Milz zur Entwicklung kommt, nimmt die Milz eine besondere Configuration an. Sitzt die Cyste mehr im oberen Milzpol, so dringt das erkrankte Organ bei stetem Wachsen in die Zwerchfellskuppe aufwärts und kann hier bedeutende Compression der linken Lunge, selbst Verschiebung des Herzens, zur Folge haben. Sitzt die Cyste dagegen im unteren Pol der Milz, so wird sie sich mehr und mehr in der Richtung nach abwärts in den linken Bauchraum ausbreiten, wodurch die Bauchwandung in grösserem Umfang vorgetrieben wird.

Die Echinococcusblase wird von einer gefässhältigen, einige Millimeter dicken Bindegewebskapsel umgeben, welche von dem benachbarten Milzparenchym in Folge reactiver Entzündung, die der eingewanderte Keim hervorruft, gebildet wird. Je lebhafter der Reiz ist, umso mehr verdickt sich diese Membran. Aus ihr kann man die eigentliche Echinococcusblase herausschälen. Letztere selbst besteht aus einer milchglasfarbenen, geronnenen Hühnereiweiss ähnlichen Membran, nach deren Anstechen unter normalen Verhältnissen eine klare, weisse bis hellgelbe Flüssigkeit herausspritzt, welche entweder wie destillirtes Wasser aussieht oder eine leicht weissliche, opalescirende Masse darstellt. Schneidet man die Blase ein, so rollen sich die freien Schnittränder nach innen, und auf der Innenfläche der Membran bemerkt man eine feine granulirte oder körnige Masse, welche man mit Fischeiern verglichen hat und als Keim- oder Parenchymschicht bezeichnet.

Die Blasenmembran enthält Chitinstoffe. Mit Schwefelsäure behandelt liefern dieselben Traubenzucker. Neben einem an Quantum weit überwiegenden Kohlehydrat ist noch eine geringe Menge einer an Stickstoff äusserst reichen Substanz vorhanden, welche Hoppe Sayler als Hyalin bezeichnet. Bei jüngeren Blasen ist letzteres noch mit Kalksalzen gemischt.

Die in den Blasen eingeschlossene Flüssigkeit ist meist von neutraler, seltener von alkalischer oder saurer Reaction. Das specifische Gewicht ist meist gering und schwankt zwischen 1006—15. Die Flüssigkeit coagulirt beim Kochen nicht; in seltenen Fällen findet man jedoch geringe Mengen von Eiweiss, ohne dass entzündliche Processe des Echinococcussackes vorhanden sind. Der Chlornatriumgehalt beträgt $^1/_2$—$^3/_4$%. Sehr charakteristisch ist das Vorkommen von Bernsteinsäure, respective bernsteinsaurem Natron oder Kalk, Substanzen, welche auch in der Milz selbst nachgewiesen wurden. Ausserdem findet sich im Cysteninhalt des Milzechinococcus Zucker und Inosit, wie auch in den analogen Cysten der Leber. Weniger constant findet sich Leucin, Tyrosin und Cholestearin. Hämatoidinkrystalle wurden bisher in Milzechinococcen nicht aufgefunden; da dieselben ganz vorzugsweise bei Leberechinococcen vorkommen, so schliesst Habran daraus, dass sie vielleicht von krystallinischen Gallenbestandtheilen herrühren. Nicht selten habe ich kleine Kalkkörnchen in der Flüssigkeit gefunden.

In vielen Fällen hat die Echinococcusblase nicht den eben beschriebenen einfachen Bau. Vielmehr findet man zahlreiche, oft sehr grosse Tochterblasen im Innenraum der Mutterblase. Die Zahl der Tochterblasen, welche wiederum in ihrem Innenraum Enkelblasen, mitunter Urenkelblasen hervorbringen können, beläuft sich zuweilen auf mehrere Tausend; sie engen den Raum in der Mutterblase zuweilen so ein, dass für die Flüssigkeit kaum Platz bleibt. Beim Vorkommen weniger Tochter-

blasen ist die Form derselben meist eine kugelrunde, bei zahlreichem Auftreten nehmen sie die mannigfachste Form an, indem sie sich aneinander abplatten. In ihrem Bau und ihrer Zusammensetzung gleichen sie völlig der Mutterblase.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeichnen sich die Echinococcenmembranen durch ihren geschichteten Bau aus, wobei sie aus parallel laufenden Schichten zusammengesetzt erscheinen, sowie durch ihre Tendenz, selbst in kleinen Bruchstücken sich mit den freien Rändern nach einwärts zu rollen, gerade so, wie wir dies für die eigentliche Echinococcuskapsel beschrieben haben. Bei der mikroskopischen Untersuchung der sogenannten Keim- oder Parenchymschicht entpuppen sich die den Fischeiern ähnlichen Körnchen, welche in grosser Anzahl durch den Macerationsprocess losgelöst werden und in dem Blaseninhalt umherschwimmen, als die am meisten charakteristischen Gebilde, und zwar als die Köpfchen der Echinococcen (Scolices), welche an ihrer charakteristischen Form, an dem doppelten Hakenkranz, welcher an dem Rostellum befestigt ist, sowie endlich an den vier Saugnäpfen leicht kenntlich sind. Meist sind die Köpfchen losgelöst und finden sich in dem flüssigen Blaseninhalt frei herumschwimmend, während sie in anderen Fällen mit einem dünnen Stab der Parenchymschicht aufsitzen.

Nicht selten bleibt der Echinococcus auf dem Acephalocystenstadium stehen, d. h. es findet keine Entwicklung von Köpfen statt; die Blase selbst kann jedoch erhebliche Ausdehnung erreichen. Helm sucht die Ursachen für die Sterilität des Echinococcus zum Theil in einer Erkrankung des eingewanderten Keims oder der Parenchymschicht der Cyste, oder der umgebenden Bindegewebskapsel, oder in anderen schädigenden Einflüssen, durch welche die normale Entwicklung gestört wird. Bei denjenigen Echinococcen, in welchen es zur Bildung von Tochterblasen kommt, können ein Theil derselben, gelegentlich auch alle steril sein. Natürlich findet man alsdann bei der mikroskopischen Untersuchung des Blaseninhaltes keine Köpfchen.

Mitunter kommt es zum spontanen Bersten der Blasen. Der Blaseninhalt ergiesst sich in die Bauchhöhle oder, je nach der Art der Verwachsung und des Durchbruchs, in benachbarte Organe, sei es in die linke Pleurahöhle, linke Lunge, Magen, Darm. Jedoch sind Durchbrüche von Milzechinococcen in die benachbarten Organe verhältnissmässig sehr selten. Gelegentlich hat man bei Milzechinococcen linksseitige Pleuritis und Pleuropneumonie beobachtet. Letztere sah Holstein nach der Probepunction eines Milzechinococcus auftreten.

Häufiger als in anderen Organen kommt es in der Milz nur zur Entwicklung kleiner Cysten, die der Verödung und Verkalkung anheimfallen.

Symptomatologie und Diagnose.

Einfache Echinococcuscysten, welche im Innern der Milz gelegen sind und geringen Umfang erreicht haben, bleiben während des Lebens unerkannt. In manchen Fällen hat man Symptome vieldeutiger Natur beobachtet, namentlich Aufstossen, Erbrechen, Störungen der Verdauung überhaupt. Greifbare Störungen treten nur dann auf, wenn das Milzvolumen bedeutend zugenommen hat, wenn oberflächlich gelegene Echinococcenblasen der Untersuchung unmittelbar zugänglich sind, wenn Compressionserscheinungen auftreten oder Echinococcenblasen in benachbarte Organe durchbrechen. Die subjectiven Symptome bleiben aber meist sehr wechselnd und können lange Zeit ganz fehlen. Erst bei zunehmender Grösse des Milztumors tritt ein Gefühl der Schwere und Spannung im linken Hypochondrium auf. Der Kranke fühlt sich nicht mehr so frei in seinen Bewegungen. Er hat den Eindruck, als ob etwas Fremdartiges sich in dem linken Hypochondrium eingenistet hätte. Zu dieser Empfindung gesellen sich oft schon frühzeitig, wie Mosler betont, heftige Schmerzen. Diese können aber auch vorübergehend oder gänzlich fehlen. Wenn der Tumor eine beträchtliche Grösse erreicht hat, und etwas straffe Bauchdecken die Abdominalorgane fest zusammenhalten, so treten Compressionserscheinungen merklicher hervor. Es kommt zur Appetitlosigkeit, Magenbeschwerden, Aufstossen, Stuhlverstopfung, Uebelkeit, Erbrechen von Speiseresten und sogar von Blut. Im einzelnen Falle, wie in einem von Martineau beschriebenen, drückte die Echinococcencyste auf die linken Lendennerven. Klinisch gab sich dies durch Schmerzen im linken Bein, Abnahme des Tastgefühls und Flexion im Kniegelenk zu erkennen. Nachdem durch Punction gegen $1^{1}/_{2}$ l Eiter entleert worden waren, schwanden die Erscheinungen grösstentheils. Andere Symptome, die eventuell auftreten, können vom Milzechinococcus gänzlich unabhängig sein, vielmehr auf der Ansiedelung der Parasiten in anderen Organen beruhen. Dies ist namentlich bei den häufiger gleichzeitig vorhandenen Leber- und Lungenechinococcen der Fall.

Was die objectiven Zeichen betrifft, so fällt oft schon bei der Inspection eine Hervortreibung der unteren Rippen an der linken Seite und eine Verbreiterung der unteren Intercostalräume auf. Dieser erste Eindruck führt zur Abtastung der Milzgegend. Hier findet man bei einiger Grösse der Geschwulst eine deutliche Vorwölbung unterhalb des linken Rippenbogens, welche je nach der Grösse des Tumors verschieden weit nach abwärts reicht, ja zuweilen selbst bis ins Becken.

Die Zeit, die von dem Beginne der Erkrankung bis zur deutlichen und unzweifelhaften Bildung eines grösseren, durch Palpation nachweisbaren Tumors reicht, berechnet Besnier auf zwei Jahre. Der Tumor.

den man meistens durch die Bauchdecken deutlich erkennt und sich mit der Respiration verschieben sieht, und welcher bis in das Becken hineinreichen kann, imponirt sehr häufig nur als vergrösserte Milz, welche sich durch ihre Form, die ein- oder mehrfachen Einkerbungen am medialen Rande und durch die respiratorische Verschieblichkeit, welche nur bei fester Verlöthung des Organs mit den Bauchdecken fehlt, leicht erkennen lässt. Die Vergrösserung ist auch durch die Percussion zu constatiren, jedoch steht die Palpation bei der objectiven Diagnose des Milzechinococcus ungleich höher als die Percussion. Beim Abtasten des Milztumors gelangt man häufig an eine Stelle der Oberfläche, die Fluctuation darbietet. Es braucht dies aber nicht gerade die prominenteste der Milz zu sein; auf der übrigen Oberfläche des Organs gelangt man auf Stellen, die sich auf Druck elastischer als normale Milz anfühlen und höckerartige Protuberanzen darstellen, welche die Reste des durch Druck atrophisch gewordenen Milzparenchyms bilden. Nicht allzuselten vermisst man jede Fluctuation; hauptsächlich dann, wenn die Cysten vorwiegend central liegen, wenn die Cystenwand sehr dick ist, und endlich bei praller Anfüllung der Cyste mit Flüssigkeit. Ich habe wiederholt in solchen Fällen Fluctuation nachweisen können, nachdem ich durch Punction mehrere Spritzen voll Cysteninhalt aspirirt hatte. Neben der Fluctuation, die in fast allen mehr peripher gelegenen Hydatidencysten zu fühlen ist und ein sehr werthvolles Symptom darstellt, fühlt man in einer Reihe von Fällen das sogenannte Hydatidenschwirren, welches von manchen Autoren nur als eine sehr deutliche Fluctuation angesprochen wird. Dieses zuerst von Blatin beobachtete, von Briançon beschriebene Symptom ist nach Piorry das Gefühl, »welches die den Tumor percutirenden Finger oder die ihn drückende Hand empfinden, eine Art Erzittern, wie es der Klang der Repetiruhr oder ein Sessel mit Sprungfedern in dem klopfenden Finger erzeugt, ein Erzittern, das dem Tastsinn eine ähnliche Empfindung hervorbringt, wie z. B. das Schwingen geronnener Fleischgallerte dem Auge.« Nach Briançon hat das Phänomen seinen Grund in dem Schwirren der Echinococcusmembran und der Hydatiden beim Beklopfen, während Cruveilhier annimmt, dass dasselbe durch gegenseitige Reibung der Tochterblasen innerhalb der Muttercyste entsteht. Küchenmeister ist der Ansicht, dass das Symptom nur bei Vorhandensein von mehreren Blasen in einem Sacke, welche gelatinöse Consistenz haben, gefühlt werden kann. Davaine wollte durch Experimente erweisen, dass die Blasen und ihre Consistenz ganz ohne Einfluss sind, dass vielmehr das Schwirren durch die Schwingungen des flüssigen Inhaltes hervorgebracht wird. Nach Mosler vermag eine einzige isolirte Membran zu vibriren und der Hand das Gefühl des Schwirrens mitzutheilen; letzteres steigert sich mit dem Volumen der Blase und der

Dichtigkeit der eingeschlossenen Flüssigkeit. Derselbe Autor hebt hervor, dass zahlreiche Forscher das Hydatidenschwirren keineswegs als charakteristisch für den Echinococcus betrachten, und dass man dasselbe in verschiedenen Fällen von Ascites und bei Ovariencysten ebenso deutlich antreffe. vorausgesetzt. dass alle Cautelen der Untersuchung, besonders richtige Spannung der Bauchdecken sowie rascher, kurzer Anschlag dabei zur Verwendung kommen. Ebenso schwankend wie die Angaben über den Ort und die Natur der Entstehung des Hydatidenschwirrens sind diejenigen über die Häufigkeit desselben. Während Frerichs es in der Hälfte seiner Fälle gefunden haben will, hat Mosler es nur in zwei Fällen und Finsen unter 235 Kranken keinmal beobachtet. Ich glaube, man kann aus der grossen Verschiedenheit der Angaben und der Beschreibung des Phänomens schliessen, dass nicht alle Autoren darunter dieselben Erscheinungen subsummiren. Nach meinen eigenen Erfahrungen ist das Hydatidenschwirren in der That eine Art sehr deutlicher Fluctuation mit einem jedoch sehr charakteristischen, lange nachhallenden Erzittern verbunden. Diese letztere Erscheinung äussert sich nicht immer in derselben Weise, indem die Wellen, welche dies Erzittern zu Stande kommen lassen, dem Tastgefühl bald als sehr zart und kurz, bald als sehr lang und grob erscheinen. Je nachdem das Eine oder das Andere der Fall ist, empfängt man einen wesentlich verschiedenen Eindruck, den man nur bei grosser Uebung und Erfahrung richtig deuten wird. Ich möchte den Eindruck am besten vergleichen mit dem Gefühl, welches man empfindet, wenn man eine Anzahl Echinococcusblasen oder geronnene Fleischgallerte in die zusammengelegten und geschlossenen Hände nimmt und schüttelt. Manchmal sind die Wellen so grob, dass sie dem Tastsinn eine ähnliche Empfindung erzeugen, wie das »Brummen« dem Ohr. Man nimmt das Schwirren am besten beim Percutiren mit Plessimeter und Hammer wahr. Wenn man das Plessimeter auf die fluctuirende Stelle der Milz oder in deren nächster Nachbarschaft auflegt, während der Ulnarrand der linken Hand sich auf die Bauchdecken stützt, so nimmt man mit demselben beim kurzen, raschen Percussionsanschlag dies Vibiriren oder Erzittern oder Schwirren wahr. Sehr deutlich kann man die Erscheinung auch wahrnehmen, wenn man während des Percutirens der Cyste das Plessimeter mit Daumen und Zeigefinger der linken Hand gefasst hält und nach dem jedesmaligen Hammerschlag die Finger mit dem Plessimeter noch einige Zeit liegen lässt; alsdann nimmt man die Erscheinung sehr schön im linken Daumenballen wahr. Ich glaube nicht, dass letztere ausschliesslich in der Flüssigkeit des Sackes, ganz unabhängig von Tochterblasen und deren Membranen. entsteht, mithin also auch unter anderen pathologischen Bedingungen, wie namentlich beim Ascites. Ovarientumoren, Hydronephrosen

und anderen vorkommt, sondern halte sie vielmehr für ein Phänomen, das der Echinococcuscyste eigen und für sie charakteristisch ist. Ich habe dasselbe bisher nur beim Echinococcus hydatidosus oder endogenus wahrgenommen, d. h. bei solchen Cysten, die durch das Vorkommen zahlreicher Tochterblasen im Innenraum der Mutterblase gekennzeichnet sind, und habe dasselbe u. A. vermisst in einem Falle von grosser, oberflächlich gelegener seröser Cyste im unteren Milzabschnitt, welche nichtparasitären Ursprungs war. Es ist dabei noch zu bemerken, dass man bei demselben Fall nicht zu allen Zeiten das Phänomen in gleicher Weise oder überhaupt wahrnimmt, sondern dass dasselbe an gewisse physikalische Verhältnisse gebunden ist, unter denen die Spannung der Cystenwand, eventuell auch der Bauchdecken die vornehmste Rolle zu spielen scheint. Ich habe dieselbe Beobachtung, die ich für das Gefühl der Fluctuation erwähnt habe, auch beim Hydatidenschwirren gemacht, dass es bei sehr prall gespannter Cystenwand fehlte, sofort aber nachweisbar wurde, als durch Punction ein Theil des Inhalts entleert worden war. Stellte sich nach einiger Zeit durch erneute Bildung von Cysteninhalt der frühere hohe Druck wieder her, so verschwand gelegentlich das Schwirren von Neuem. Was die Häufigkeit des Phänomens anbetrifft, so habe ich es bei Milz- und Leberechinococcen fast ebenso häufig gefunden als vermisst, indessen sind die Angaben in der Literatur hierüber äusserst schwankend, da es wohl überhaupt keine physikalische Erscheinung gibt, welche so wenig exact gekannt wird, als gerade diese. Neben der Fluctuation und dem Hydatidenschwirren nimmt man bei Milzechinococcen zuweilen noch perisplenitische Reiz- oder Entzündungserscheinungen wahr, vorausgesetzt, dass der Herd bis an die Peripherie des Organs heranreicht. In allen diesen Fällen kommt es zur Bildung eines entzündlichen Processes auf der Milzkapsel, welcher dem entsprechenden im Milzparenchym entspricht. Auf diese Weise entsteht über dem Rayon der Fluctuation ein lautes Reibegeräusch, welches mit der Inspiration und Exspiration zunimmt und gelegentlich in ein lautes, fühl- und weit hörbares Neulederknarren übergeht, das so intensiv sein und monatelang in gleicher Stärke bestehen kann, wie nur jemals bei der intensivsten und frischesten Pericarditis. Ein an mehreren, räumlich weit von einander getrennt liegenden Stellen auftretendes Reiben spricht für das Vorhandensein mehrerer getrennter Blasen, was in der Milz verhältnissmässig selten vorkommt.

Ausschlaggebend für die Diagnose des Echinococcus ist in sehr vielen Fällen das Ergebniss der Probepunction. Die vermittelst der Spritze gewonnene Flüssigkeit ist chemisch und mikroskopisch genau zu untersuchen. Die aus Echinococcuscysten stammende Flüssigkeit ist farblos, klar oder leicht opalescirend, meist von neutraler Reaction und von geringem specifischem Gewichte. Sie enthält viel Chloride und färbt sich

mit verdünnter Eisenchloridlösung braun (Reaction auf Bernsteinsäure). Zucker ist bei Milzechinococcen nachgewiesen, scheint aber weniger constant zu sein, als bei Lebercysten. Viel umstritten ist die Frage, ob im Cysteninhalt ohne Anwesenheit entzündlicher Processe Eiweiss gefunden wird oder nicht. Meinen Untersuchungen nach ist die Flüssigkeit viel häufiger eiweissfrei; in einzelnen Fällen jedoch coagulirte sie auch, ohne dass Entzündung vorangegangen war, beim Kochen und gab mit Salpetersäure deutlichen Niederschlag. Der charakteristischeste chemische Bestandtheil, der in anderen Cystenflüssigkeiten der Milz fehlt, in den Echinococcuscysten aber constant vorkommt, ist die Bernsteinsäure oder deren Salze. Ziemlich constant findet man Cholestearinkrystalle.

Unzweifelhaft wird die Diagnose, wenn die mikroskopische Untersuchung positiv ausfällt, d. h. wenn Bestandtheile sich vorfinden, die direct von den Echinococcen stammen. Hierher gehören vor Allem Reste oder Fetzen von Membranen; diese sind mikroskopisch aus parallel laufenden Schichten zusammengesetzt, wobei sich die verschieden dicken Schichten durch leicht granulirte Linien von einander abgrenzen. Ferner einzelne Haken oder ganze Hakenkränze, schliesslich als die am meisten charakteristischen Bestandtheile ganze Köpfchen (Scolices), welche man mit eingestülptem oder vorgestrecktem Rostellum zu sehen bekommt, und welche überdies an den Saugnäpfen leicht zu erkennen sind. Ausser diesen Bestandtheilen habe ich noch wiederholt kleinste Kalkkrümelchen am Boden des Spitzglases, in welchem die Flüssigkeit sedimentirte, gefunden. Mehreremale ist es mir gelungen, im Sediment der centrifugirten Echinococcenflüssigkeit zahlreiche lebende Köpfchen zu finden, von denen ich bis 16 in einem mikroskopischen Gesichtsfeld (bei schwacher Vergrösserung und mit periskopischem Ocular untersucht) sah, die abwechselnd das Rostellum ausstreckten und einzogen; eines der schönsten und interessantesten mikroskopischen Bilder, von welchem man sich nur schwer trennen kann.

Man muss manchmal sehr lange und sorgfältig suchen, ehe man einen Haken oder Hakenkranz findet; jedoch wird die Mühe reichlich belohnt, da ein einziger Haken für die Diagnose ausschlaggebend ist. Sehr erschwert kann die Untersuchung dadurch werden, dass der Cysteninhalt vereitert ist. Dass aber, wie vielfach angegeben wird, die Haken unter diesen Umständen aufgelöst werden und zu Grunde gehen, halte ich für gänzlich unglaubwürdig. Ich habe bei vereiterten Echinococcuscysten in dem durch Punction gewonnenen Eiter wiederholt Haken durch das Mikroskop nachweisen können. Differentiell-diagnostisch ist es auf diese Weise möglich, vereiterte Echinococcussäcke von aus anderen Ursachen entstandenen Milzabscessen mit Sicherheit zu unterscheiden. Das gänzliche Fehlen aller dieser genannten morphologischen Bestandtheile

im Cysteninhalt weist darauf hin, dass es sich wahrscheinlich um sterile oder Accephalocysten handelt.

Wichtig ist es noch, darauf hinzuweisen, dass man gut thut, vor der Punction den Kranken für einige Zeit die Bauchlage einnehmen zu lassen, damit sich die festen Bestandtheile nicht senken, und man bei der Punction nur die klare abgesetzte Flüssigkeit zur Aspiration bekommt. Ich habe in einem Fall von Milzechinococcus dies erprobt. Nachdem ich in der Rückenlage keine chrarakteristischen Bestandtheile erhalten hatte, liess ich den Kranken für einige Zeit die Bauchlage einnehmen, und punktirte dann zum zweitenmale, wobei ich ein sehr schönes, positives Resultat erhielt.

Ueber die Zulässigkeit der Probepunction ist sehr viel discutirt worden, und namentlich wird dieselbe von den Chirurgen mit Recht abgelehnt. Allerdings sind diese in der glücklichen Lage, dass sie der definitiven Operation die Probelaparotomie vorhergehen lassen können. Diese macht die Probepunction allerdings überflüssig; jedoch kann nicht in Abrede gestellt werden, dass trotz gewisser, gleich anzuführender Gefahren, für den inneren Arzt zur absoluten Sicherstellung der Diagnose die Probepunction nicht zu entbehren ist. Diese Gefahren, namentlich soweit sie die Infection der Cyste betreffen, sind bei genügenden Cautelen zu vermeiden; es bleiben jedoch noch andere gefährliche Zustände, deren man nicht Herr ist. Hieher gehören neben dem Ausbruch von Exanthemen bedrohliche Erscheinungen, wie Ohnmachten, Anfälle von Dyspnoe, Uebelkeit, Erbrechen, Diarrhöen, Schüttelfröste mit Fieber, selbst synkopale Zustände und Collaps. Martineau verlor einen Patienten unter den Erscheinungen der Synkope während der Punction. Andere Gefahren liegen in der Infection des Echinococcensackes und dessen darauffolgender Vereiterung, sowie darin, dass Cysteninhalt in die Bauchhöhle gelangt. In Folge dieses letzteren Vorkommnisses sollen schwere Bauchfellentzündungen entstanden sein. Da man nicht vorher bestimmen kann, ob die Wandung der Cyste mit dem parietalen Blatte des Bauchfelles verwachsen ist oder nicht, wird das Ausfliessen des Cysteninhaltes in die Bauchhöhle sich nicht gänzlich vermeiden lassen. Selbst in denjenigen Fällen, in welchen man lange Zeit hindurch über der Cyste lautes Reiben und Knarren beobachtet hat, darf man keineswegs auf feste Verwachsungen zwischen Tumor und Bauchwand rechnen. In einem sehr prägnanten Fall dieser Art, welcher einen Milzechinococcus bei einem 10jährigen Knaben betraf, hatte ich viele Monate hindurch ein sehr lautes Neulederknarren gehört und daraus geschlossen, dass sich wohl ziemlich feste Verwachsungen gebildet haben würden. Bei der auf der Bergmann'schen Klinik von Fehleisen ausgeführten Laparotomie stellte sich jedoch heraus, dass weder von einer festen Ver-

wachsung noch von der Bildung breiter, flächenhafter Adhäsionen die Rede war; vielmehr fanden sich nur vereinzelt einige dünne Fäden, welche sich von der Cyste zur Bauchwand erstreckten.

R. v. Volkmann hat darauf hingewiesen, dass entwicklungsfähige Brut, welche sich etwa in Folge von Probepunction in die Bauchhöhle entleert, hier zur weiteren Entwicklung und Bildung neuer Blasen führen könne. Volkmann und Hüter beobachteten zwei Fälle, in denen dieser Entwicklungsmodus vorzuliegen schien. Auch Péan äusserte sich später in ähnlichem Sinne. Mehrfach sind seitdem Fälle beschrieben worden, in denen nach spontanem oder künstlich erzeugtem Erguss in die Bauchhöhle multiple Echinococcen zur Entstehung kamen. In den Fällen von Lihotzky und Gratia schloss sich das Ereigniss an eine Spontanruptur an. Ganz besonderes Interesse verdient aber der von Krause beschriebene Fall, in welchem sich die Aussaat, fast einem Experimente gleich, ein halbes Jahr nach der Punction entwickelte. Lebedeff und Adrejew suchten diese Entstehungweise multipler Echinococcen experimentell zu begründen. Sie fanden, dass Tochterblasen, aus einer Cyste in die Bauchhöhle von Kaninchen übertragen, sich weiter entwickelten und proliferirten.

Der durch Aussickern aus dem Stichcanal in die Bauchhöhle gelangende Cysteninhalt kann aber noch auf anderem Wege schädlich wirken. Mehrfach sind in der Literatur Fälle bekannt, in denen nach einer Spontanruptur der Cyste der Tod unter Intoxicationserscheinungen erfolgte. Diese Thatsache, dass durch Resorption von Echinococcenflüssigkeit fast regelmässig mehr oder weniger schwere Reactionen, ja in einzelnen Fällen geradezu tödtliche Intoxicationssymptome entstehen können, führte zu der Annahme, dass in der Flüssigkeit wahrscheinlich gewisse Stoffwechselproducte toxischer Art vorhanden sein müssten. Es ist Brieger gelungen, in der Echinococcenflüssigkeit einen Körper aufzufinden, der in der Form eines Platinsalzes erhalten, nach seiner Trennung vom Metall, in Lösung Mäusen injicirt, sehr schnell tödtliche Wirkung äusserte (Langenbuch). Von anderer Seite wurden in dem Inhalt von Hammelhydatiden Ptomaine gefunden, Untersuchungen, welche Mosler nicht für ganz einwandsfrei hält.

In anderen Fällen hat man das Auftreten eines der Urticaria gleichen oder doch ähnlichen Ausschlages beobachtet, welcher nicht selten unmittelbar nach der Punction oder nach dem spontanen Bersten einer Echinococcencyste in die Bauchhöhle auftrat. Mitunter folgten dem Ausschlag andere stürmische Erscheinungen, die zum letalen Ausgang führten. Es ist als sicher anzunehmen, dass die Urticaria durch das Nachsickern von Cysteninhalt in die Peritoneal- oder Pleurahöhle und durch die Resorption desselben hervorgerufen wird. So konnte Hudson

während der Punction einer Cyste jedesmal nach Belieben beim Patienten ein Gefühl von allgemeinem Jucken und Exanthemausbruch hervorrufen, so oft er eine geringe Menge von Cystenflüssigkeit in die Bauchhöhle einfliessen liess (nach Mosler). Achard und Dieulafoy sahen Urticariaausbruch auch ohne anscheinend traumatischen Einfluss; die Flüssigkeit wird in diesen Fällen wahrscheinlich durch irgend eine usurirte Stelle ausgeflossen und dann resorbirt worden sein. Durch Injection kleiner Mengen von Echinococcenflüssigkeit vermochte Debove beim Menschen Urticaria zu erzeugen.

Ich selbst habe bei meinen vielfachen und zum Theil bei denselben Individuen wiederholt ausgeführten Probepunctionen, nämlich an Lungen-, Leber- und Milzechinococcen nur einmal eine Urticaria ohne sonstige Symptome nachfolgen sehen, sonst nie einen störenden Zwischenfall beobachtet. Einmal brach durch eine sehr ungestüme Bewegung des Patienten die Nadel ab und blieb in der Cyste zurück. Da aber nach wenigen Tagen die Radicaloperation (durch Prof. Israel) ausgeführt wurde, bei welcher man die Nadel fand, so hatte das Accidens in diesem Falle nichts zu bedeuten.

Hat die Punction keine Flüssigkeit zu Tage gefördert, so kann dies seinen Grund in einer Verstopfung der Nadel durch minimale Stückchen einer Echinococcenmembran haben. Man muss alsdann die herausgenommene Canüle sorgfältig darauf hin untersuchen.

Die differentielle Diagnose wird nur dann besondere Schwierigkeiten haben, wenn man eine grosse Cyste in der linken Oberbauchgegend fühlt, ohne dass man den Zusammenhang mit einem bestimmten Organ nachweisen kann. Als die wichtigsten derartigen Fälle kommen besonders Echinococcen des linken Leberlappens, der linken Pleurahöhle und die subphrenischen Echinococcen in Betracht, in selteneren Fällen die des Omentum, Mesenterium und die vom Peritoneum ausgehenden Cysten. Eine beträchtliche Ausdehnung und Erweiterung des unteren linken Thoraxabschnittes mit Verbreiterung der Intercostalräume und Compression der linken Lunge sowie Verschiebung des Herzens kann bei den drei zuerst genannten pathologischen Zuständen, die ihren Sitz im knöchernen Thorax haben, vorkommen; ob der Sack ober- oder unterhalb des Zwerchfells gelegen ist, wird sich eventuell durch das Zwerchfellphänomen entscheiden lassen, welches bei supraphrenischen Echinococcen tiefer, bei subphrenischen- und Milzechinococcen höher als normal gesehen wird. In ersteren Fällen kommt gelegentlich ein Durchbruch in die Lungen vor mit Entleerung von Blasen durch die Bronchien, der bei den subphrenischen allerdings auch nicht gänzlich ausgeschlossen ist. In beiden Fällen aber wird die Athmung mehr behindert sein, als beim Milzechinococcus, es sei denn, dass derselbe vollständig im oberen

Pol der Milz seinen Sitz hat und das Zwerchfell beträchtlich in die Höhe drängt.

Grössere Schwierigkeiten können gelegentlich für die Diagnose daraus erwachsen, dass der Echinococcus sich in einer Milz entwickelt hat, welche schon vorher dislocirt war. Auch Fälle von Ansiedlung des Parasiten in Wandermilzen hat man beobachtet. E. von Bergmann hat einen derartigen Fall durch Splenektomie geheilt.

Verlauf.

Der günstigste Ausgang, welchen der Echinococcus der Milz nehmen kann, ist derjenige in Verödung und Verkalkung. Diesen hat man nur bei Cysten von geringem Umfang beobachtet. Klinisch kommen dieselben nur selten zur Cognition des Arztes, da weder die Cysten vorher nennenswerthe Erscheinungen hervorriefen, noch solche später erzeugen. Ganz vorzugsweise ist dies der Fall, wenn die Säcke in centralen Abschnitten der Milz gelegen sind. Sitzen sie dagegen peripher, so kann man bei gelegentlicher Untersuchung der Milz ganz zufällig darauf stossen. Mir ist dies bei der Untersuchung der Milz, aber noch in viel imposanterer Weise bei der Leber begegnet. In beiden Fällen stiess ich auf einen sehr deutlich der Palpation zugänglichen Herd von runder Form und äusserst glatter und harter Beschaffenheit. Bei näherer Untersuchung präsentirten sich dieselben von der Härte und Glätte einer Billardkugel. Der Leberherd war mindestens von Kindskopfgrösse, während der in der Milz gelegene die Grösse einer Walnuss mit grüner Schale hatte. Bei Einsenkung einer eigens dazu angefertigten starken Stahlnadel gelangte ich auf eine elfenbeinharte Stelle, welche beim Beklopfen mit der zurückgezogenen und wieder vorgestossenen Nadel einen deutlich hörbaren klingenden Ton ergab, wie wenn man mit einer Stahlnadel auf Elfenbein klopft. Der anatomische Vorgang gestaltet sich so, dass die bindegewebige Kapsel des Echinococcus sich zuerst in eine schwielig verdickte knorpelartige Schwarte umwandelt. Dann treten Verkalkungen auf, so dass der Echinococcus von einer dicken, kaum durchtrennbaren Kalkschale eingehüllt ist. Damit wird dem weiteren Wachsthum der Echinococcenblase ein Ziel gesetzt. Der Inhalt dickt sich ein, wandelt sich in eine glaserkittartige Masse um, in welcher man Cholestearinkrystalle und die morphologischen Bestandtheile des Echinococcus nachweisen kann. Zuweilen findet eine so erhebliche Ablagerung von Kalksalzen statt, dass der geschrumpfte Sack ein einziges Kalkconcrement darstellt.

Viel weniger günstig gestaltet sich der Uebergang der Echinococcencyste in Vereiterung. Wodurch diese Erkrankung des Echinococcus, welche auf jeder Entwicklungsstufe des Parasiten vorkommen

kann, beruht, lässt sich fast niemals mit Sicherheit nachweisen. Gelegentlich mag eine Probepunction mit nicht ganz aseptischer Nadel die Schuld tragen. In anderen Fällen tritt spontanes Absterben des Echinococcus in Folge beträchtlicher Hypertrophie der Bindegewebskapsel ein. Von der letzteren aus kann sich auch durch Steigerung der entzündlichen Reizerscheinungen eine Vereiterung des ganzen Sackes mit seinen oft für den Echinococcus verhängnissvollen Folgen entwickeln. Es kommt zur Bildung eines Abscessherdes, in welchem die Membranen mehr oder weniger aufgelöst werden, und nur die sehr resistenten Häkchen den Ursprung der Eiterung verrathen.

Wenn der Echinococcus abstirbt, so beginnen nach Mosler die ersten Veränderungen zumeist in der zwischen Cyste und Blasenmembran liegenden Zellenschicht, welche dem Echinococcus das Ernährungsmaterial zuführt. Sie wandelt sich in eine grauweisse, tuberkelartige Masse um, welche eiterartig die Cyste umgibt. Diese Masse besteht aus Fetttröpfchen und Körnchen nebst Cholestearinkrystallen. Während die Flüssigkeit der Blasen anfangs nur getrübt erscheint, wird sie allmälig immer milchiger und purulenter, bis sie schliesslich wie reiner Eiter aussieht und zahllose Mikroben enthält. Die Blasenwände collabiren und lagern sich faltig zusammen. Besonders leidet zunächst die Parenchymschicht, welche erweicht und verfettet. Die Köpfchen fallen ab, gehen theilweise zu Grunde und schwimmen mehr oder minder verändert in dem Blaseninhalt umher. Auch die Tochterblasen gehen denselben Process ein und zerfallen weit früher, als die Mutterblasen, welche jedoch auch völliger Zerstörung unterliegen. Schliesslich findet man nur fetzenartige Ueberreste derselben, bis auch diese schwinden, und nur noch die eigentliche Echinococcenblase als einzig charakteristischer Rückstand des Echinococcus in der Detritusmasse sich vorfindet.

Gekennzeichnet ist die Vereiterung des Echinococcensackes durch unregelmässiges Fieber, Schmerz, Abgeschlagenheit und Verschlechterung des allgemeinen Ernährungszustandes. Der Milztumor wächst schnell: die Haut darüber erscheint aufgetrieben und röthet sich. Wird nicht eingeschritten, so berstet häufig der Echinococcensack. Am günstigsten ist es, wenn der vereiterte und an der Oberfläche mit der Bauchwand verwachsene Echinococcensack durch die letztere durchbricht und sich nach aussen entleert. Es kommt aber auch gelegentlich zum Platzen des Sackes und zum Erguss seines Inhalts in die freie Bauchhöhle. Begleitet ist dieser Vorgang, welcher fast ausnahmslos zur heftigsten Peritonitis führt, von sehr stürmischen, bis zur Synkope gehenden Erscheinungen; es tritt heftiger Schüttelfrost, Schmerz, kleiner Puls und Cyanose ein. In einem Fall von Skoda, bei welchem der nicht vereiterte Echinococceninhalt in die Bauchhöhle durchbrach, trat nach fünf Tagen Resorption ein, während der Tumor viel kleiner und weicher geworden war. Zimmermann theilt einen Fall von Milzechinococcus mit, bei welchen der Tumor nach einem langen Ohnmachtsanfall, der von heftigen Schmerzen

eingeleitet wurde, vollständig verschwunden war. Der Leib schwoll allmälig von Neuem an und nahm den früheren Umfang wieder an. Bei der späteren Section constatirte man eine Echinococcencyste der Milz und mehrere frei in der Bauchhöhle liegende Cysten, sowie Echinococcen an der unteren Leberfläche. Auch in diesem Fall hatte es sich offenbar um einen Durchbruch in die Peritonealhöhle gehandelt. Sehr ungünstig gestalten sich die Verhältnisse, wenn ein vereiterter Milzechinococcus nach vorangegangener Verlöthung in die benachbarten Organe durchbricht. Vorzugsweise kommen hiebei das Quercolon und die linke Lunge in Betracht; im letzteren Falle wird der (zuweilen stinkende) Eiter durch Hustenstösse entleert. Perforation des vereiterten Inhaltes durch die Bauchdecken kann günstig verlaufen. Bei putrider Zersetzung des Echinococceninhaltes können sich Luftblasen entwickeln, wobei die entsprechenden Stellen der Bauchhaut durch Emphysem aufgetrieben werden können und knistern.

Ich habe im Jahre 1872 auf der Krankenabtheilung des Prof. Murchinson in London einen Fall von Milzechinococcus gesehen, der eines Morgens verschwunden war, nachdem er Tags vorher noch einen sehr deutlichen Tumor gebildet hatte. Der Kranke hatte in der Nacht profuse Diarrhöen gehabt. Bei der Untersuchung des entleerten Darminhaltes fand sich normale Echinococcenflüssigkeit mit zahllosen Blasen. Der Kranke genas. Hier war auch ein Durchbruch in den Darm, wahrscheinlich in das Colon transversum, erfolgt, aber, da der Echinococceninhalt nicht vereitert war, mit günstigem Ausgang.

Prognose.

Der Milzechinococcus als solcher ist keine gefährliche Erkrankung. Die Gefahren sind bedingt durch den Sitz und die Grösse des Tumors, sowie durch die benachbarten Organe. Die Prognose der rechtzeitig operativ behandelten Fälle kann im Allgemeinen als günstig bezeichnet werden. Wird bei grosser Ausdehnung des Tumors nicht rechtzeitig operativ eingeschritten, so kann der Tod eintreten in Folge von Functionsstörungen seitens der verschobenen und comprimirten Abdominalorgane. Complicationen mit Echinococcen in anderen Organen verschlechtern die Prognose erheblich; ebenso wie Fälle mit mehreren Echinococcenblasen ungünstiger verlaufen. Spontanheilungen durch Perforation und Entleerung des Cysteninhaltes nach aussen, oder Verödung, Absterben und Verkalkung eines Echinococcensackes können den Verlauf günstig gestalten.

Behandlung.

Prophylaxe: Da die Ursachen der Echinococcenkrankheit ausschliesslich auf das Hineingelangen von Eiern und eierhältigen Gliedern der Taenia-Echinococcus in den menschlichen Darm zurückzuführen sind, so wird man die Gefahr, an Echinococcen zu erkranken, durch geeignete Vorsichtsmassregeln auf das geringste Mass beschränken können. Da nun der Hund die mittelbare Ursache des Echinococcus ist, so wird die Häufigkeit der Erkrankung sowohl von der Verbreitung des ersteren, als auch besonders von der Gelegenheit, sich am Hunde zu inficiren, also von der Lebensweise der Bevölkerung, von dem Grade ihrer Reinlichkeit, von dem mehr oder weniger innigen Verkehr mit diesen Thieren und schliesslich von dem Umstande abhängen, in welchem Masse die Echinococcentänie selbst in verschiedenen Gegenden häufiger oder seltener vorkommt.

Es kann daher nicht nachdrücklich genug vor dem vertrauteren Umgang mit Hunden, den Trägern des Infectionsstoffes, gewarnt werden.

Der Schwerpunkt der Prophylaxe liegt jedoch unstreitig in den Massnahmen, den Hund vor der Erwerbung der Taenia-Echinococcus zu bewahren. Am besten wird dieser Forderung entsprochen durch Einführung der obligatorischen Fleischschau, welche es gestattet, alle bei kranken Thieren gefuudenen Echinococcenblasen sofort zu vernichten.

Die eigentliche Behandlung des Milzechinococcus kann nach dem heutigen Stande der einschlägigen Erfahrungen ausschliesslich eine chirurgische sein. Jeder Versuch, einen sicher erkannten Echinococcus der Milz durch innere Mittel zu heilen, muss als ein Zeitverlust angesehen werden. Dies gilt auch namentlich für den von Vital warm empfohlenen fortgesetzten innerlichen Gebrauch von arseniger Säure.

Als operative Verfahren kamen früher Punctionen, eventuell mit nachfolgender Injection, in Betracht. Die einfache Punction hat nur als Hilfsmittel für die Diagnose, also als Probepunction, Berechtigung, insofern, als sie die Untersuchung der aspirirten Flüssigkeit ermöglicht und durch theilweise Entleerung des Echinococcenblaseninhaltes die Spannung wesentlieh herabsetzt und eine genaue Palpation ermöglicht. Dass durch selbst wiederholte Punctionen Milzechinococcen geheilt seien, ist nicht bekannt. In einem Falle allerdings wird angegeben, dass in Folge Entleerung von $3^1/_2$ l Flüssigkeit eine wesentliche Besserung von einjähriger Dauer eingetreten sei. Die Punction mit nachfolgender Jodinjection scheint der einfachen Punction überlegen, darf jedoch auch als ein obsoletes Verfahren bezeichnet werden.

In Frage kommen vielmehr in der Chirurgie des Milzechinococcus ausschliesslich zwei Operationen: die Incision und die Exstirpation.

Welche von diesen beiden Operationen in dem einzelnen bestimmten Falle gewählt wird, das hängt ganz entschieden von dessen Besonderheit ab. A. v. Bardeleben hat folgende Norm aufgestellt: »Wenn nicht etwa die Grösse der Geschwulst oder Verwachsungen mit der Bauchwand die Incision bevorzugen lassen, namentlich aber, wenn in einem zweifelhaften Falle nach Durchschneiden der Bauchwand der cystische Tumor sammt der ganzen Milz leicht hervorgezogen werden kann, so würde ich die Exstirpation, also die Splenektomie, allen anderen Operationen vorziehen.« Hat man sich für die Incision entschieden, so kann man einzeitig oder zweizeitig operiren. Einzeitig operirt man, wenn Cystenwand und Bauchwand miteinander verwachsen sind. Fehlt solche Verwachsung, oder erscheint sie nicht ausreichend, so führt man Verwachsung der Flächen dadurch herbei, dass man nach dem Bauchschnitt die Wunde mit Jodoformgaze oder aseptischer Gaze tamponirt. Die Tamponade ist auf 8—10 Tage zu bemessen; erst dann ist sicher auf ausgiebige Verwachsung zu rechnen. Um die Höhle von den Tochterblasen frei zu machen, spült man sie mit dünnen antiseptischen Lösungen aus. Bisweilen ist es angebracht, zur Entfernung der Massen Kornzange oder scharfen Löffel anzuwenden. War die Cyste vereitert, so sind stärkere Lösungen nothwendig, auch sind während der Nachbehandlungen Irrigationen der Wundfläche angebracht. Heilung des Milzechinococcus durch Incision wurde in einem von mir beobachteten, von Fehleisen operirten Falle erzielt.

Bei einem zehnjährigen Knaben sah man bei Betrachtung des Abdomens am linken Hypochondrium eine orangegrosse Geschwulst, welche unter dem linken Rippenbogen hervorzukommen schien und sich mit der Athmung sichtbar und fühlbar verschob. An der Geschwulst konnte man schon bei der Inspection zwei besonders prominirende rundliche Stellen oder Knoten absondern. Bei der Palpation des Tumors bestätigt sich, dass derselbe unter dem linken Rippenbogen hervorkommt, weich, elastisch, auf der Oberfläche theilweise glatt ist; bei der Umschreibung des ganzen Tumors erkennt man einen theilweise scharfen Rand mit Einkerbungen, wie sie der Milz vorzugsweise am inneren Rande eigen sind. Die sichtbaren prominirenden Knoten erheben sich bedeutend über das Niveau des umliegenden Milzgewebes und zeigen sehr deutliche Fluctuation. Bei der Palpation fühlt man deutliches Hydatidenschwirren und zugleich perisplenitisches Reiben in sehr intensiver Weise neben Neulederknarren. Die Punction wurde vorgenommen, nachdem der Kranke längere Zeit auf dem Rücken gelegen hatte. Ich entleerte mit der Pravaz-Spritze 3 cm^3 einer wie destillirtes Wasser aussehenden Flüssigkeit von neutraler Reaction, die fast gar kein Eiweiss, aber sehr viel Kochsalz enthielt und sich bei Zusatz von verdünnter Eisen-

chloridlösung braun färbte. Dagegen ergab die mikroskopische Untersuchung ein absolut negatives Resultat; auch nach längerer Zeit setzte sich kein Sediment ab. Es fanden sich weder Haken, noch Scolicus, noch Spuren einer Membran. Trotz dieses negativen mikroskopischen Befundes stellte ich die Diagnose auf Milzechinococcus. Als ich später den Kranken abermals, und zwar jetzt nach längerer Bauchlage punktirte, fanden sich vielfach Haken und Kränze vor. Die Operation wurde zweizeitig ausgeführt. Zunächst wurde die Cyste freigelegt. Es zeigte sich dabei, dass trotz des zuvor beobachteten sehr starken perisplenitischen Reibens Verwachsungen der Cyste mit der Bauchwand nicht vorhanden waren. Die Cyste wurde deshalb in die Bauchwand eingenäht. Fünf Tage nach der ersten Operation wurde die Cyste incidirt und ihr Inhalt entleert. Sie enthielt zahlreiche Hydatiden. Die Heilung erfolgte ohne Zwischenfall.

Durch Splenektomie hat E. v. Bergmann einen Fall von Echinococcus, der in einer Wandermilz sass, geheilt. Die Kranke, eine 38jährige Frau, klagte zuerst im Sommer 1883 mehrere Wochen lang über heftige Schmerzen unterhalb des linken Rippenbogens, die nach der Lendengegend hin ausstrahlten. Dieselben wurden mit einer im Mai 1883 erfolgten Frühgeburt in Zusammenhang gebracht, bis im August 1883 in der linken Seite des Bauches dicht unter dem Rippenbogen eine etwa faustgrosse, leicht verschiebliche Geschwulst entdeckt wurde, welche sich in der Folge langsam, und ohne erhebliche Beschwerden zu verursachen, vergrösserte. Bei der Untersuchung der Patientin fand man einen mannskopfgrossen, glatten undeutlich fluctuirenden Tumor, der vorwiegend die linke Bauchseite einnahm. Er war auffallend beweglich und liess sich leicht nach unten und rechts hin verschieben. Eine Probepunction ergab wasserklaren Inhalt, welcher Hakenkränze enthielt. Die Untersuchung in Narkose liess einen Zusammenhang mit den Genitalorganen sowohl als mit Leber und Niere ausschliessen, so dass mit grosser Wahrscheinlichkeit als Sitz des Echinococcus eine Wandermilz angenommen werden konnte. Die Operation (Splenektomie), die durch vielfache Adhäsionen der Cyste mit Darm und Netz erschwert war, bestätigte die Diagnose. Die Untersuchung der exstirpirten Milz ergab, dass das Gewebe der Milz keineswegs atrophisch oder sonst irgendwie pathologisch verändert war. Das Parenchym erwies sich vielmehr als vollständig normal und anscheinend functionsfähig. Während der Reconvalescenz erkrankte die Patientin an einer leichten linksseitigen Pleuritis.

Schiesslich mag hier noch ein Resumé von Schönborn Platz finden, welches die Anschauungen v. Bardeleben's bestätigt:

»Bei cystischen Geschwülsten der Milz ist eine Probelaparotomie vorzunehmen. Findet man bei derselben die Milz wenig verwachsen, leicht

aus der Bauchwunde herauszuziehen, so soll die Exstirpation der Milz ausgeführt werden. Sind die Geschwülste dagegen sehr gross, mit ihren Umgebungen weit und fest verwachsen, so darf nur die ein- oder zweizeitige Incision der Cyste vorgenommen werden.«

Die Geschwulstbildungen in der Milz.

Milzgeschwülste sind, wie das Studium der Literatur lehrt, überhaupt selten. Selten sind schon die secundären Neoplasmen in der Milz, wiewohl die Bedingungen für Metastasen in diesem Organ wohl so ziemlich dieselben sein dürften, wie an andern Stellen des Organismus. Ungemein selten sind aber die primären Geschwulstbildungen, so dass sie eigentlich immer als Raritäten betrachtet werden müssen. Die grosse Seltenheit der primären Milzgeschwülste wird am besten dargethan durch eine Zusammenstellung der bis jetzt in der Literatur verzeichneten Fälle primärer Neoplasmen, soweit sie einer kritischen Beleuchtung stichhalten. Selbstverständlich kann angesichts der Ausdehnung unserer heutigen medicinischen Literatur von einer vollständig erschöpfenden Darstellung sämmtlicher mitgetheilter Fälle keine Rede sein.

Ich beginne mit den Geschwülsten der Bindegewebsreihe, und zwar mit dem Fibrom.

Den ersten Fall der genannten Geschwulstbildung findet man bei Wittigk[1]) verzeichnet, der das Vorkommen eines Fibroids in der Milz mit folgenden Worten erwähnt: Der etwa walnussgrosse, theilweise verkalkte Knoten lagerte mitten im Milzparenchym, mit dessen Trabekeln locker zusammenhängend. Sein Gewebe bestand aus dichten, theils concentrisch, theils unregelmässig angeordneten Bindegewebsbündeln, zwischen welchen man nach Zusatz von $\bar{A}$ zahlreiche, durch ihre Fortsätze zusammenhängende sternförmige Bindewebskörperchen und feine elastische Fasern wahrnahm. Eine besondere Hülle liess sich nur stellenweise nachweisen, da sie namentlich im Bereich der verkalkten Partien untergegangen war. — Bei Rokitansky[2]) findet sich im Allgemeinen auf das Vorkommen von fibrösen Tumoren in der Milz in Form von rundlichen, höckerigen Massen oder traubiger Wucherungen mit körniger Oberfläche und einem ähnlichen Gefüge hingewiesen. Einen weiteren speciellen Fall eines Fibroms der Milz verdanken wir Orth.[3]) Die Be-

[1]) Prager Vierteljahrsschrift. 1856, Bd. III.

[2]) Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Bd. III.

[3]) Lehrbuch der speciellen pathologischen Anatomie. 1883.

schreibung eines weiteren, gewissermassen als Paradigma oder Typus eines Milzfibroms dienenden Falles, welcher gleichzeitig dadurch ausgezeichnet war, dass es in den peripheren Gewebstheilen des Neoplasma zu einer Tuberkelentwicklung gekommen war, theilt Fr. Fink[1]) aus dem Prager pathologischen Institut von Prof. Chiari mit. Der sehr interessante Fall betraf eine 31jährige Frau, die an einer chronischen Tuberculose mit acutem Nachschube gestorben war. Die Milz war vergrössert, die Oberfläche glatt. Auf dem von der Oberfläche gegen den Hilus geführten Durchschnitt beobachte man einen in dem pulpareichen, weichen, dunkelbraunrothen, von zahlreichen submiliaren, weisslichen Knötchen durchsetzten Gewebe, vom Milzparenchym rings umgebenen, der convexen Oberfläche des Organs näher gelegenen, kugeligen Tumor. Derselbe hatte die Grösse einer kleinen Nuss. Sein grösster Durchmesser betrug 1·5 cm, der kleinste einige Millimeter weniger; er selbst war gegen das Milzparenchym allenthalben scharf abgegrenzt, liess sich aus seiner Nachbarschaft leicht emporheben und erschien nur durch zahlreiche Fäden mit derselben verbunden. Die ganze Geschwulstoberfläche zerfiel in zahlreiche Höcker, von denen jeder einzelne wiederum fein gekörnt war. Die Consistenz war sehr fest, die Schnittfläche ganz glatt, von weisslich glänzendem Aussehen, an einzelnen Stellen nur einen ins lichte Grau übergehenden Farbenton zeigend, sonst ganz gleichmässig, ohne jegliche makroskopisch erkennbare Zeichnung. Das Mikroskop bot folgendes Bild dar: Stellen, die dem Centrum der Geschwulst entnommen wurden, liessen feinere und gröbere Bündel erkennen, die theilweise parallel und wellig nebeneinander verlaufend, theilweise in den verschiedenen Ebenen des Raumes einander kreuzend und so bald im Längs-, bald im Quer- und Schrägschnitt erscheinend, Spalträume begrenzten, welche der Form und Grösse nach die mannigfachsten Verschiedenheiten darboten. Die Bündel selbst liessen wiederum eine ihrem Verlauf entsprechende, deutlich hervortretende Streifung erkennen, besassen ziemlich scharf gezeichnete Randcontouren, an die sich, unregelmässig zerstreut, zahlreiche lang gestreckte spindelförmige, einen ovalen Kern bergende Zellen anlegten, die den Knickungen der Bindegewebsbündel oftmals folgten. Den oben beschriebenen Bündeln allenthalben scheinbar aufliegend, sowie in den Spalträumen, die in Folge der alveolären Structur des Bindegewebes gebildet wurden, sah man Zellen der verschiedensten Form, bald den lymphoiden gleichende, bald grössere runde, auch solche von eliptischer und mehr platter Form mit deutlich tingirbaren Kernen und fein gekörntem Protoplasma. In den peripherischen Partien war die Abgrenzung der Geschwulst gegen das Parenchym meistentheils scharf markirt zu finden, die Bindegewebs-

---

[1]) Zeitschrift für Heilkunde. 1885, Bd. VI.

züge lösten sich nicht auf, um etwa allmälig in das Milzgewebe überzugehen, verliefen vielmehr in concentrisch geordneten Zügen. Dazu gesellte sich hier noch ein sehr zierliches Bild. Man sah verhältnissmässig reichliche Längs- und Querschnitte von Blutgefässen, in deren Umgebung Pigmentablagerung in grösserer Menge und zum Theil an die Gefässscheide unmittelbar anlagernd, zum Theil in verschiedener Entfernung von derselben, grössere und kleinere Haufen von Rundzellen, die einem einzelnen, in der Entstehung begriffenen Tuberkel glichen. Zahlreiche von ihnen zeigten spärliche epitheloide Zellen, waren von schön kreisförmig verlaufenden, zu verschiedener Dicke sich summirenden Bindegewebszügen eingescheidet, so dass man das Bild scharf von einander abgesonderter Einzeltuberkel vor sich hatte. Das Gewebe der Umgebung enthielt lymphoide Zellen in reichlicher Zahl, was zur Folge hatte, dass die oben beschriebene scharfe Abgrenzung der Geschwulst gegen das Parenchym an derartigen, von Gefässen durchzogenen Stellen verdeckt erschien. Bei der ersten Wahrnehmung dieser histologischen Verhältnisse in den peripheren Theilen des Tumors und der Miliartuberkel musste man daran denken, ob es sich nicht etwa bei dem ganzen Tumor um einen fibrösen Tuberkel der Milz handle. Erwägt man aber, dass die centralen Partien ein schön fibrilläres Bindegewebe mit der charakteristischen Zellenform und Zellenanordnung enthielten, wie das dem Fibrom zukommt, und ihnen jegliche Spur einer Verkäsung abging, dass diese scharf umschriebenen Tuberkel an die Pheripherie der Geschwulst gebunden waren und von hier aus continuirlich mit den andern Milztuberkeln zusammenhingen, letztere aber wie die übrigen Miliartuberkel des Falles nirgends fibröse Metamorphose zeigten, so kann wohl der histologische Befund nicht anders gedeutet werden, als derart: es handelte sich hier um eine primäre fibröse Geschwulstbildung in der Milz, in deren peripheren Gewebstheilen es zu einer Tuberkelentwicklung kam, welche in der allgemeinen Infection des Organismus ihre Ursache findet.

Den Ausgangspunkt der Geschwulst mochte wohl das originäre Bindegewebe der Milz, wahrscheinlich die Trabecularsubstanz, abgegeben haben.

Myxome der Milz sind nicht bekannt; der von Prienac[1]) beschriebene Fall von einem die Milz völlig einhüllenden »Myxome fibro-cartilagineuse des enveloppes de la rate« kann streng genommen, nicht hieher gerechnet werden, da es sich nicht um eine Geschwulst der Milz handelte, sondern um eine das Organ umhüllende Neubildung der Kapsel.

---

[1]) Gaz. des hôp. 1870, Nr. 93.

Desgleichen fehlt jegliche charakteristische Mittheilung über die Beobachtung eines Lipoms, Enchondroms oder Osteoms der Milz. Allen diesen Geschwülsten kommt kein klinisches Interesse zu, vielmehr bilden sie äusserst seltene, gewissermassen zufällige anatomische Befunde. So sind gelegentlich Lipome in dem parasplenitischen Gewebe gefunden worden.

Blutgefässgeschwülste (Hämangiome, cavernöse Angiome) sind, wenn man die durch Erweiterung präformirter Gefässe entstandenen Varicen in der Milz hiebei ausschliesst, gleichfalls enorm selten. Ein derartiges Hämangioma der Milz beobachtete Förster[1]), der eine Milz mit mehreren haselnussgrossen cavernösen Geschwülsten in der Würzburger Sammlung aufbewahrte. Langhans[2]) hatte Gelegenheit, schon am Lebenden einen in der Milzgegend gelegenen pulsirenden Tumor zu beobachten. Die Section ergab ein grosses cavernöses Angiom der Milz. Die Geschwulst zeigte ein fibröses Stroma, dessen Lücken endothelioide Auskleidung hatten, während der Inhalt aus Blut in verschiedenen Stadien der Verfärbung bestand. Einen ähnlichen Fall berichtet Birch-Hirschfeld.[3]) — Milzgeschwülste, welche die Structur des sogenannten Milzadenoms zeigen, sind mehrfach beschrieben worden. Eine strenge Scheidung dieser Adenome und der von lymphatischen Gefässscheiden ausgehenden Hyperplasien wird jedoch nicht immer möglich sein, und daher kommt es, dass es Fälle gibt, die bald diesen, bald jenen zugezählt werden. So beschrieb Friedrich[4]) multiple knotige Hyperplasien der Milz, die aus Zellen bestanden, welche ganz die Form von lymphatischen Elementen besassen, andererseits aber aus Zellen, welche, bedeutend vergrössert, auffallende Aehnlichkeit mit Leberzellen zeigten. Weichselbaum will diese knotigen Hyperplasien dem Sarkom zuweisen. Griesinger[5]) berichtet über zwei ähnliche Befunde, welche er in Egypten gemacht hat; es lag mitten im Milzgewebe ein über erbsengrosser, dem normalen Milzparenchym bis auf eine sehr wenig hellere Farbe vollkommen gleicher, aber durch eine dünne Kapsel abgegrenzter Tumor vor.

Als Lymphom wird von Rokitansky[6]) ein Fall bezeichnet, bei welchem er in der Milz eines erwachsenen Individuums in der Tiefe des Parenchyms ein den Nebenmilzen ganz gleiches, kirschgrosses Gebilde von runder Form fand, das aus Milztextur bestand und durch eine Bindegewebshülle von der Umgebung gesondert war (»Milz in der Milz«).

---

[1]) Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 1863, Bd. II, 3.

[2]) Virchow's Archiv. Bd. LXXV.

[3]) Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Bd. II.

[4]) Virchow's Archiv. Bd. XXXIII.

[5]) Archiv der Heilkunde. 1864.

[6]) Wiener medicinische Zeitung. 1859.

Auch Orth bestätigt das Vorkommen knotiger Hyperplasien in der Milz »Splenadenoma«, und beschreibt sie als wenig scharf umschriebene, kleinere, nicht über Kirschengrösse hinausgehende Knoten, welche sich durch ihre hellere, mehr grauröthliche Färbung von der Umgebung abheben, von der sie zuweilen auch durch eine bindegewebige Kapsel getrennt sind. Das Mikroskop ergibt eine Vermehrung der zelligen Elemente, zum Theil auch des Reticulum. Ganz ähnliche Geschwülste sah auch Lanceraux. Weichselbaum[1]) sah in 3 Fällen Milzlymphome, welche etwas mehr als Erbsengrösse hatten, ziemlich weiche, grauweisse Knoten bildeten, und sich durch ihre ganz helle Farbe von der umgebenden Milzsubstanz scharf abhoben. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich jeder Knoten aus zwei gleich beschaffenen, mit einander verschmolzenen Hälften bestehend, deren jede wieder eine centrale und periphere Zone unterscheiden liess. Die erstere stellte einen kugeligen, 1 mm dicken Kern dar, welcher aus denselben kleinen runden, dicht aneinander liegenden Zellen bestand, wie ein Malpighi'schen Follikel. Der Kern konnte somit als ein vergrösserter Malpighi'scher Follikel angesehen werden, nur fand sich in seinem Innern kein seiner Grösse entsprechender Arterienast, sondern es waren blos ganz kleine, capilläre Arterienästchen vorhanden. Die periphere Zone bestand aus denselben lymphoiden Zellen und demselben Reticulum wie die Pulpastränge der Milz, auch fand man in ihren äussersten Partien bereits mehrere Malpighi'sche Follikel mit central oder excentrisch gelagerten Arterienästen. Trotz der grossen Aehnlichkeit dieses Theiles der Geschwulst mit der Milzpulpa bestand dennoch ein Unterschied, und zwar der, dass zwischen den lymphoiden Zellen der Geschwulst nur äusserst wenige rothe Blutkörper zn sehen waren, während die angrenzende Milzpulpa von so zahlreichen freien, rothen Blutkörperchen durchsetzt war, dass die Pulpazellen ganz in den Hintergrund traten.

Aus der Beschreibung erhellt, dass diese Geschwülste im Wesentlichen aus denselben Elementen aufgebaut waren, wie die Pulpastränge und die Follikel der Milz, und daher einer Hyperplasie dieser Elemente ihre Entstehnng verdankten. Die Bezeichnung derselben als »Lymphome« ist deshalb gerechtfertigt.

Aus dem Umstande, dass der centrale Theil in beiden Hälften der Geschwulst einem vergrösserten Malpighi'schen Follikel glich, lässt sich annehmen, dass die Hyperplasie zunächst die Follikel betrifft, durch deren Vergrösserung und Verschmelzung der Kern der Geschwulst gebildet wird; auch muss jede Geschwulst ursprünglich aus zwei getrennten Knoten bestanden haben, die erst bei weiterem Wachsthum miteinander verschmelzen.

[1]) Virchow's Archiv. Bd. LXXXV.

Bei der Beschreibung der von den Lymphgefässen der Milz ausgehenden Tumoren möchte ich hier noch eines Falles von Lymphosarkom der Milz erwähnen, der Drüsenmetastasen am Hilus darbot, aber nicht primären Ursprungs war, denn sonst würde er sub titulo: »Sarkom« abgehandelt worden sein; aber abgesehen davon, dass wir auf denselben bei der Splenektomie zurückzukommen haben werden, ist seine Natur als »primäre Milzgeschwulst« nicht so unanfechtbar, dass er seinen Platz unter allen Umständen unter den primären Milztumoren angewiesen zu erhalten verdiente. Möglicherweise war der primäre Sitz der Geschwulst die Gegend der Hals- oder Nackendrüsen, aus welchem Grunde der Fall vielleicht unter die secundären Milzgeschwülste zu rechnen ist. Indess dürfte ein Hinweis auch an dieser Stelle von Nutzen sein.

Der Fall stammt von Jordan aus der Czerny'schen Klinik in Heidelberg und ist allerneuesten Datums:

Bei einem 15jährigen, sonst gesunden Jungen entwickelte sich im Januar 1895 eine Geschwulst in der linken oberen Halsgegend, welche sich bei der Exstirpation im Juni desselben Jahres als Lymphosarkom erwies. Die Heilung ging glatt von statten.

Anfangs des nächsten Jahres stellten sich an Intensität allmälig zunehmende Schmerzen in der linken Bauchseite bei ungestörtem Allgemeinbefinden ein. Bei der Aufnahme am 12. August 1896 constatirte man unterhalb des linken Rippenbogens eine kindskopfgrosse, bewegliche Geschwulst, welche nach Lage, Configuration und Consistenz als Milzgeschwulst angesprochen wurde. Durch die Laparotomie wurde ein 2 kg schwerer Milztumor entfernt, der sich als Milzsarkom mit Drüsenmetastasen im Hilus erwies. Heilung, ohne Blutveränderung. Beide Geschwülste wurden als coordinirt aufgefasst. (?)

Secundäre Lymphosarkome der Milz können zu kolossaler Vergrösserung des Organs Veranlassung geben und Blutveränderungen hervorrufen, die denen des leukämischen Blutes ähnlich sind. Dasselbe gilt von den Sarkomen des Knochenmarks.

Zwei weitere Fälle von primärer Geschwulstbildung in der Milz beziehen sich auf Lymphangiome der Milz. Auch diese verdanken wir den Mittheilungen von Fr. Fink[1]) und stammen ebenfalls aus dem Institut von Prof. Chiari. Der eine derselben wurde bei einem 48jährigen Mann beobachtet, welcher an vielfacher Tuberculose, namentlich der Lungen und des Peritoneum, litt. Einen schon makroskopisch sehr interessanten Befund bot die Milz dar. Dieselbe schien die normalen Milzgrenzen zu übersteigen; die Länge betrug 13 cm, die Breite 8 cm und die grösste Dicke $5\frac{1}{2}$ cm, die Kapsel war sehr stark verdickt, vielfach

[1]) Zeitschrift für Heilkunde. Prag, Bd. VI.

in Falten gelegt, an einzelnen Stellen, besonders auf der Convexität, liessen sich auflagernde, relativ dicke Bindegewebsplatten ablösen, die ebenso wie die in ihrer Totalität verdickte Kapsel intensiv weiss gefärbt erschienen. Die convexe Oberfläche des Organs überragten zahlreiche Höcker von verschiedener Grösse und Gestalt. Es fanden sich kleinere von Erbsengrösse, die an mehreren Stellen zu grösseren, kugelig gestalteten Geschwülsten zusammentraten, andererseits solche von Kastaniengrösse, deren Durchmesser zwischen 4—5 cm schwankte. Indem diese grösseren und kleineren tumorartigen Herde auf der Oberfläche hervortraten, wurden sie durch entsprechend tiefe Furchen von einander ziemlich scharf abgegrenzt. Auch an den beiden Längsseiten und den Polen traten solche Protuberanzen hervor, so dass der Randcontour der Milz überall höchst unregelmässig mit tiefen Einschnitten und Einbuchtungen versehen sich därstellte. Die concave Milzfläche bot ein der convexen ganz ähnliches, nur bedeutend markanter gezeichnetes Bild dar. Hier sah man tumorartige Gebilde meist mittleren Calibers — von Erbsen- bis Haselnussgrösse, einen einzigen grösseren walnussgrossen Tumor ausgenommen, die scharf von einander abgesetzt waren. Bei der Betastung erwiesen sich die eben beschriebenen, tumorartigen Partien der Milz fest und derb, das zwischen ihnen in den Furchen gelegene Gewebe weich und sehr leicht zusammendrückbar. Die Grenze zwischen beiden erschien dem tastenden Finger ziemlich scharf.

Ein bunt gezeichnetes, höchst ungewöhnliches Bild bot die Schnittfläche dar. Etwas über die Fläche vorspringende, cavernöse, tumorartige Milzpartien von der verschiedensten Grösse und Gestalt, cystische Hohlräume und scheinbar normales Milzgewebe wechselten mit einander. Die Vertheilung dieser genannten Bestandtheile war derart, dass die grösste Zahl der geschwulstartigen Herde die beiden Pole der Milz einnahm, dass sie, die mannigfachsten Grössenverhältnisse darbietend, in wechselnden Zwischenräumen von einander, unmittelbar an die Milzkapsel sich herandrängten und stellenweise, das Pulpagewebe comprimirend, jene oben beschriebenen Höcker formirten. Sonst waren auf der Schnittfläche grössere und kleinere knotenartige Gebilde unregelmässig und willkürlich vertheilt.

Die Hohlräume waren sehr eigenthümlich vertheilt. Die drei durch das Organ geführten Längsschnitte zeigten, dass die Hohlräume zwar hier und da in das noch erhaltene Pulpagewebe eingestreut waren, dass sie jedoch zumeist auf den Querschnitt der tumorartigen Bildungen, ja zum grössten Theil nur auf ihr Bereich beschränkt erschienen. Das Gewebe dieser Geschwulstknoten war fein porös, liess ein bald gröberes, bald feineres Netzwerk von Bälkchen erkennen, zwischen welchen unzählige kleinste Löchelchen neben grösseren Hohlräumen von Erbsengrösse und darüber lagen; zwei dieser Cysten waren auffallend (bis 1·7 cm

im Durchmesser) gross. Die Vertheilung dieser grösseren Cysten war eine äusserst mannigfaltige; regelmässig fand man in dem fein cavernösen Gewebe einer jeden Protuberanz auch ein oder die andere grössere Cyste. Der Form nach waren diese Cysten rund, rundlich, oval, spaltenförmig, die grösseren besonders mit unregelmässigen Ausbuchtungen ausgestattet. Man traf auch in der Längsrichtung geschnittene Gänge, welche die Verbindung zwischen den Cysten herstellten. Begrenzt waren die letzteren durch eine membranöse Hülle, welche an einer Stelle als ein vollständig abgeschlossener Sack sich ausschälen liess. Die grösste Zahl der Hohlräume war angefüllt mit röthlichgelben Massen, die das Lumen der Cysten ganz ausfüllten, sich leicht entleeren liessen und von weicher, schmieriger Consistenz waren. Die Wand der Cysten war ausgestattet mit zahlreichen vorspringenden Leisten, die Buchten von verschiedener Tiefe zwischen sich fassten.

Das scheinbar normale Milzgewebe lag zwischen den schon beschriebenen Tumoren. Es zog zwischen denselben in Strängen von wechselnder Dicke sich hin und erlangte nur an einzelnen, allerdings wenigen Stellen eine grössere Mächtigkeit. Nirgends kam es aber zu einer Kapselbildung um die tumorartigen Herde. Das Differente der letzteren und des scheinbar normalen Pulpagewebes lag in der Farbe, in ihrer Consistenz und dem mitgetheilten Verhalten der cystischen Hohlräume. Während die geschwulstartigen Knoten eine gelbliche Farbe erkennen liessen, waren die noch erhaltenen Reste der Milzpulpa blassviolett. Die Consistenz der ersteren war fest, derb, die der Pulpa sehr weich, leicht comprimirbar; hie und da konnte man zarte, von der Milzkapsel abgehende Trabekel sowie auch zahlreiche im Querschnitt getroffene Blutgefässlumina, welche weit und mit einer dicken Wand versehen waren, in derselben wahrnehmen. Von diesen Gefässquerschnitten liessen sich solche im Längsschnitt getroffene, ein grobes Netz bildend, nach der convexen Milzoberfläche verfolgen. Die Gefässe am Hilus waren sehr weit und dickwandig.

Die cystischen Hohlräume waren betreffs Gestalt und Form sehr mannigfaltig; runde, ovale und spaltenförmig gestaltete wechselten reichlich mit polygonalen und ganz unregelmässig gestalteten ab. Ebenso schwankte ihre Grösse innerhalb bedeutender Grenzen. Die Abgrenzung derselben geschah durch ein Balkensystem, dessen einzelne Balken verschieden breit waren, stellenweise eine beträchtliche Mächtigkeit erlangten und eine deutlich fibrilläre Structur mit reichlich eingelagerten spindelförmigen Bindegewebszellen darboten, während an Stellen, die den Knotenpunkten entsprachen, wo das Gewebe mächtiger auftrat, diese Structur durch eine reichliche Anhäufung lymphoider Zellen verdeckt wurde, denen partienweise Blutkörper beigemischt waren. Auch schien es, als

ob die Zwischensubstanz den Charakter des reticulären Bindegewebes besässe, also Reste von Milzpulpa vorlagen. Die unmittelbare Begrenzung der Hohlräume bildete eine Endothelmembran, welche einfach contourirt und in sich vollkommen abgeschlossen, von den Septis sehr oft abgelöst erschien und lange spindelförmige Kerne in sich barg, die auf dem Querschnitt in das Lumen der Hohlräume hineinragten.

Der Inhalt, der die kleinen Hohlräume grösstentheils vollständig, die grösseren und grössten dagegen nur unvollständig ausfüllte, bestand bald aus ganz homogen erscheinenden Massen, bald aus feinkörnigen oder grobkörnigen farblosen Gerinnseln, oft auch aus einem vielfach über- und durcheinander geworfenen Balkenwerk. Hie und da waren einzelne lymphoide Zellen, manchmal grössere Haufen bildend, eingestreut. Rothe Blutkörper lagerten dem beschriebenen Septensystem vielfach auf; in den Maschenräumen bildeten sich grössere Conglomerate, welche die kleineren scheinbar ganz obturirten, während sie in den grösseren in weiteren Zwischenräumen von einander lagen, aber auch hie und da in verschieden hohem Grade sie ausfüllten. In einzelnen Maschen lagerten Häufchen von Pigmentkörnern und grosse blutkörperchenhältige Zellen, die in verschiedenem Grade verändert waren. Ganz ähnlich verhielt sich der mikroskopische Befund an den grösseren Cysten, wie solche öfters zwischen den kleineren in den geschwulstartigen Herden lagen oder auch in der Milzpulpa zerstreut vorkamen. Die membranöse Hülle der einen grossen Cyste, welche an einer Stelle als vollständig abgeschlossener Sack sich ausschälen liess, bestand aus einem deutlich fibrillären, äusserst zellenarmen Bindegewebe; von einem Endothelbelag war nichts mehr wahrnehmbar.

Vorfolgte man den Uebergang der kleinen Cystchen in die angrenzende Milzpulpa, so ergab sich Folgendes: Grosse und kleine cystische Räume, letztere meist kleine Gruppen bildend, traten unmittelbar an die Pulpa heran und setzten sich ziemlich scharf gegen dieselbe ab. Die trennenden Septa waren etwas breiter, und man konnte an ihnen beobachten, wie die Bindegewebsfibrillen sich büschelförmig auflösten und in dem reticulären Gewebe der Pulpa sich verloren. Die Pulpa ergab an den zwei solche Septa verbindenden Bogenstücken ein wechselndes Verhalten. Theils trat das Pulpagewebe unmittelbar an die Endothelhaut heran, theils folgte ein verschieden breiter Bindegewebssaum der Endothelmembran. Der Uebergang des reticulären und fibrillären Gewebes war unmerklich. Das angrenzende Pulpagewebe war von ganz normaler Structur und nur ein wenig blutreicher. Die Milzvenensinus waren ektasirt und mit Blut überfüllt.

Im Bereich einzelner, auf der Schnittfläche wahrnehmbar tumorartiger Gebilde, die durch ihre weisslichgelbliche Farbe hervortraten,

konnte an dem die Lücken begrenzenden Balkenwerk noch der eigenthümliche Befund gemacht werden, dass in den meisten derselben Nekrose eingetreten war. Die Form der Gewebselemente war geschwunden, nur hie und da schien die fibrilläre Anordnung des Bindegewebes der Septa erhalten; von den Bindegewebs- und Lymphzellen waren nur wenige Kerne zu finden, die durch die Färbung hervortraten, kurz, die normale Structur der Gewebselemente wurde ersetzt durch eine Masse von Körnern, Schollen und Bälkchen, die mit Farbstoff diffus imprägnirt waren.

Das Nachsuchen nach dilatirten Lymphgefässstämmchen im Hilus der Milz war erfolglos.

Der zweite Fall von Lymphangiom der Milz betraf ein Präparat des Prager pathologischen Museums. Die makroskopischen, sowie die mikroskopischen Verhältnisse ergaben eine auffallende Uebereinstimmung mit denjenigen des früheren Falles, so dass wir auf eine genaue Beschreibung verzichten können, umso mehr, als Fink mit Bezug auf beide Präparate zu folgender Charakteristik gelangt:

Man findet im Milzparenchym ein System von grösseren und kleineren Hohlräumen, von mehr oder minder mit einander communicirenden Cysten, zwischen welchen das Pulpagewebe in verschieden grossen Resten und etwas modificirter Structur erhalten ist. Die Hohlräume bieten mit Bezug auf ihre Grössen und Formverhältnisse eine überaus reiche Mannigfaltigkeit, sind umgrenzt von einem bald weit-, bald engmaschigen Netzwerk, dessen Maschen von verschiedener Breite sind und aus faserigem Bindegewebe bestehen. Auch sind die Maschen des Netzwerkes vielfach dehiscent, und ist daher die Communication dieser Räume unter einander erwiesen. Die Auskleidung besteht in einer einfachen Lage von Endothelzellen mit langen, spindelförmigen Kernen. Die Cysten andererseits werden gegen das Parenchym abgeschlossen durch einen membranösen Sack, dessen Innenfläche mit zahlreichen, stark vorspringenden Leistchen ausgestattet ist. Dadurch wird erwiesen, dass die grösseren Cysten durch die Confluenz kleinerer zu Stande gekommen sind. Es ist gerechtfertigt, diese Hohlräume als cavernöse zu betrachten, da sie ihrer Form und Beschaffenheit nach den Hohlräumen der cavernösen Blutgeschwülste entsprechen. Einen wesentlichen und entscheidenden Unterschied bildet der Inhalt dieser cystischen Räume. Sie sind angefüllt mit den Gerinnungsproducten der Lymphe, so dass man sich mit voller Bestimmtheit dahin aussprechen kann: Es handelt sich um Ektasien der Lymphgefässe in der Milz, mit an diese Ektasien sich anschliessender Hohlraum- und Cystenbildung. Dafür geben die Uebergänge von den mikroskopisch wahrnehmbaren Lymphgefässerweiterungen zu den grössten Cysten den besten Beleg, so dass die

pathologischen Neubildungen in den mitgetheilten Fällen als Lymphangiome aufgefasst werden müssen.

Der Umstand, dass in den Lymphräumen neben geronnener Lymphe auch Blut in grösserer Menge sich vorfindet und eine grosse Zahl der Räume oft dicht ausfüllt, dürfte so zu erklären sein, dass es in Folge eingetretener Druckusur zu einer Communication zwischen den Lymph- und Blutgefässen gekommen ist. Maschenräume, in denen ein Conglomerat rother Blutkörper ringsum von den homogenen Lymphmassen eingefasst erscheint, in denen neben dicht gedrängten Blutkörpern Fibrinnetze deutlich wahrnehmbar sind, beweisen dies zur Genüge.

Die zum Theil nachweisbare Nekrose innerhalb der beschriebenen tumorartigen Herde findet wahrscheinlich darin ihre Erklärung, dass es durch die bedeutende Ausdehnung der Lymphräume zu einer Rareficirung der Septa und Compression der Blutcapillaren gekommen war, und so in Folge der consecutiven Ernährungsstörung zu einer regressiven Metamorphose.

Ueber die Ursache für die Entstehung der Lymphangiome kann Bestimmtes nicht vorgebracht werden. Jedenfalls könnte es sich nur um eine auf die Milz localisirte Erkrankung der Lymphgefässe handeln. Wahrscheinlich kommen Lymphraumektasien in der Milz viel häufiger vor, als man bisher angenommen, und ist Fink geneigt, auch die meisten serösen Cysten der Milz damit in Zusammenhang zu bringen. Er ist der Ansicht, dass die endotheliale Auskleidung und der seröse Inhalt für diese Beziehung sprechen.

Das Carcinom der Milz.

Carcinome der Milz kommen überaus selten primär, relativ häufiger secundär vor. Der secundäre Krebs der Milz findet sich zumeist bei Krebs des Magens oder der Leber, ferner bei allgemeiner Carcinose und bei Carcinom der Lymphdrüsen. Die Neubildung ist in der erkrankten Milz zumeist in isolirten Knoten angeordnet; selten bestehen zusammenhängende krebsige Bildungen in der Form diffuser Infiltration. Einer irgend welche Aussicht bietenden Therapie ist der secundäre Milzkrebs natürlich nicht zugängig.

Der primäre Krebs der Milz ist überaus selten. Die beschriebenen Fälle betrafen meist die medulläre Form, einmal ein Epitheliom. Es finden sich etwa zehn Fälle von primären Milzkrebsen in der Literatur

verzeichnet. Doch fordert bei der Mehrzahl von ihnen die Diagnose zur Kritik heraus. So diagnosticirte Notta einen Tumor im linken Hypochondrium bei einem fünfjährigen Kinde als primäres Milzcarcinom, der nach der Schilderung des Verlaufes und Befundes viel eher als Sarkom der Niere anzusprechen ist. Die Section fehlt. — Ein primäres Epitheliom der Milz beschreibt Gaucher, welches ebensowenig einwandsfrei ist. Ebenso steht es um einen Theil der anderen als primäre Milzcarcinome gedeuteten Fälle. Vor Allem gebricht es an den ausschlaggebenden mikroskopischen Untersuchungen. Freilich kann das primäre Vorkommen von Milzkrebs durchaus nicht absolut in Abrede gestellt werden. Dafür scheinen die Beobachtungen von Rokitansky, Brown, Affre, Günsburg, Baccelli und Mosler wenigstens theilweise zu sprechen. Letzterer beschreibt ein primäres Milzcarcinom bei einem 45 Jahre alten Arbeiter. Zuerst war dieser wegen Bronchiektasie behandelt worden. Es fand sich bei ihm noch, ohne dass sich eine besondere Ursache dafür feststellen liess, ein hochgradiger, sehr derber Milztumor. Intra vitam waren Höcker auf diesem nicht zu entdecken. Complicirt war das Krankheitsbild durch Ikterus und Ascites. Rascher Verfall der Kräfte und stete Zunahme des Ikterus. Der Tod erfolgte unter cholämischen, soporösen Erscheinungen. Bei der Autopsie fanden sich als Ursache des Ikterus und Ascites secundäre Anschwellungen der Mesenterialdrüsen, besonders an der Porta hepatis. Die Milz erwies sich als nach allen Dimensionen bedeutend vergrössert; sie zeigte auf ihrer Oberfläche scharf markirte, hellgelbe Einsprengungen bis zu Thalergrösse, die Knoten consistenter als das Milzparenchym. Auf dem Durchschnitt hatten dieselben einen Durchmesser von 2—2½ Zoll, waren rund, oft zackig in das Parenchym eingreifend, von hellgelblich rother Farbe. In der Leber fanden sich nur einzelne kleine Knötchen. Es ist absolut unverständlich, dass bei einem so eminent wichtigen Fall die mikroskopische Untersuchung versäumt worden ist; wenigstens findet sich bei der Beschreibung des Falles kein Wort über den histologischen Befund. Einen anderen Fall führt Bamberger an: In einem Fall der Art, den ich bei einem 18jährigen Kranken beobachten konnte, hatte die Milz durch mehrere enorm grosse Krebsknoten eine Länge von einem Fuss und eine Breite von einem halben Fuss erreicht. Auch hier fehlt leider jede weitere Angabe.

Diagnose und Verlauf.

Trotz der Dürftigkeit des bis jetzt vorhandenen Materials haben es Grasset und Notta unternommen, ein klinisches Bild des primären Milzcarcinoms zu zeichnen, und kommen zu der Ansicht, dass es möglich sei, im bestimmten einzelnen Falle ein Milzcarcinom zu diagnosticiren.

Dieser Versuch ist noch verfrüht. Von den wesentlichen klinischen Erscheinungen, die man bei den Milzcarcinomen beobachtet hat, kommt zunächst der Milztumor in Frage. Die Milz ist mässig, manchmal sehr erheblich vergrössert, zeigt Unebenheiten, Höcker, Knollen von Erbsen- bis Haselnuss-, ja selbst Faustgrösse auf der Oberfläche, die gelegentlich auch fehlen können. Sie nimmt zuweilen nur mässig zu, mit Ausnahme der pigmentirten Krebse, bei denen die Schwellung in kurzer Zeit enorme Grade erreichen kann. Mit dem Ernährungszustande geht es rapid herab, bis zum vollkommenen Marasmus. Es bestehen zumeist profuse Durchfälle. Häufig kommen Blutungen, besonders Epistaxis, vor.

Kann man an der vergrösserten Milz durch die Percussion Prominenzen, Unebenheiten und Knollen nachweisen, durch welche eventuell die Projectionsfigur der Milz bei der Percussion unregelmässige Contouren erhält, so spricht dies zu Gunsten der Diagnose »primäres Milzcarcinom«. Doch muss man sich vor Verwechslungen, namentlich mit dem linken Leberlappen und vor Allem mit der linken Niere, hüten, wodurch wohl am häufigsten diagnostische Irrthümer hervorgerufen werden. Wenn man im linken Hypochondrium einen Tumor fühlen und häufig auch gleichzeitig sehen kann, der sich mit der Respiration verschiebt, so wird man, von anderen pathologischen Vorkommnissen ganz abgesehen, in erster Reihe stets an die Milz oder an die linke Niere zu denken haben. Am sichersten ist die Entscheidung, wenn man neben dem sichtbaren Tumor noch den unteren Milzrand bei der Inspiration unter dem Rippenbogen hervorkommen fühlt, was mir bei linksseitigen Nierentumoren häufig genug gelungen ist. Sonst wird, wie dies an anderen Stellen hervorgehoben ist, die Anfüllung des Colon mit Wasser die Situation klären. Hat man festgestellt, dass die Knollen wirklich der Milz angehören, so wäre zunächst damit nur das Vorhandensein von Neoplasmen bewiesen; welcher Art dieselben seien, wird sich nur in den seltensten Fällen nachweisen lassen. Dass es sich fast ausnahmslos um maligne Neoplasmen handelt, ist wahrscheinlich, da benigne Formen in der Milz — mit Ausnahme des Adenoms, welches ebenso selten als das Carcinom, nur meist in kleinerem Umfang vorkommt, und von Cystenbildungen — fast gar nicht gefunden werden. Dass man ein primäres Carcinom von einem ebenfalls primären Sarkom durch die Palpation unterscheiden können sollte, ist ausgeschlossen; der klinische Verlauf beider unterscheidet sich höchstens, wenn überhaupt, durch ein schnelleres Wachsthum des ersteren. Die Schmerzhaftigkeit ist, wenn sie besteht, nicht durch das Neoplasma, sondern durch die starke Schwellung des Organs, vor Allem durch die Spannung der Kapsel bedingt, und kann daher in gleicher Weise bei beiden vorkommen. Grössere Schmerzhaftigkeit spricht indess bei sonst gleichen Verhältnissen zu Gunsten des Carcinoms. Gelegentliche Ent-

zündungen der Milzkapsel (circumscripte Perisplenitis) mit Schmerzhaftigkeit, fühl- und hörbarem Reibegeräusch, synchron mit der Athmung, kommt bei jeder Form der Neubildung gelegentlich vor.

Bei der Stellung der Diagnose muss man sich vor Allem auf sein Palpationsgefühl verlassen können; hat man die Empfindung der Fluctuation, so irrt die Diagnose sofort in die verschiedensten anderen Bahnen ab. Ich will hiebei, ganz absehen von den cystischen Entartungen des Milzgewebes, wie sie bei nicht parasitären Cysten, bei Hydatiden und anderen vorkommen, sondern lediglich an Erweichungsvorgänge maligner Processe erinnern, wobei vorzugsweise die Erweichungen von Medullarknoten und in noch höherem Grade von melanotischen Carcinomen in Betracht kommen. Dieselben können gelegentlich das deutliche Gefühl von Fluctuation hervorrufen. Punktirt man in solchen Fällen, so erhält man eine meist geringe Quantität von Flüssigkeit, welche im ersteren Fall von weisser, im letzteren von sepiaartiger, tief tintenschwarzer Farbe und Beschaffenheit ist. Bei erweichtem Markschwamm handelt es sich um Krebsmilch mit mehr oder weniger erweichten, vielleicht noch charakteristischen Krebszellen, bei zerfallenen melanotischen Krebsknoten um tintenartige Beschaffenheit mit braun oder schwarz pigmentirten Zellkörpern, die zuweilen eigenthümlich geformt sind und ungewöhnliche Grösse haben. Hat man nun festgestellt oder wenigstens wahrscheinlich gemacht, dass es sich um ein Carcinom handelt, so kommt der letzte und wissenschaftlich wichtigste Act der Diagnose, zu entscheiden, ob die Neubildung in der Milz ihren primären Ausgangspunkt genommen hat, oder ob es sich nur um secundäre Ablagerungen in diesem Organ handelt. Bei melanotischen Geschwülsten ist wohl ausnahmslos das letztere der Fall; hierbei kommen noch andere wichtige Untersuchungen in Betracht, so namentlich die des Augenhintergrundes und des Urins, welcher häufig spontan an der Luft oder bei Zusatz von oxydirenden Substanzen schwarz wird (vergleiche meine Abhandlung: Ueber einen Fall von Melanosarkom der Leber. Deutsche medicinische Wochenschrift. 1889, Nr. 3). In diesen Fällen kann der Milztumor ganz ungewöhnlich hohe Grade von Volumszunahme erreichen. Liegt dagegen ein Markschwamm vor, so können einzelne Knoten schon zerfallen sein und fluctuiren, während andere noch den normalen Zusammenhang bewahrt haben, aber die den Medullarknoten eigene weiche Beschaffenheit darbieten. Es handelt sich um den Nachweis, ob andere Organe neben der Milz die gleiche Veränderung darbieten; alsdann liegt immer der berechtigte Gedanke nahe, dass die Milz das secundär ergriffene Organ darstellt. In solchen Fällen treten dann noch andere charakteristische Symptome auf, die von der Erkrankung dieser Organe abhängig sind. Ich erinnere besonders an den Ikterus und Ascites.

Einen interessanten Fall dieser Art habe ich bei einer 68jährigen Frau beobachtet, die mit einer grossen, höckerigen Milzgeschwulst in das Krankenhaus kam. Die Krankheit sollte schnell entstanden sein, wie der behandelnde Arzt bestätigte. Mir imponirte eine grosse, mit zahllosen Höckern verschiedenster Grösse versehene Milz, die wenig schmerzhaft war. Daneben fand sich nichts, als eine gleichmässig geschwollene Leber ohne charakteristischen Befund. Allmälig entwickelte sich Marasmus, und es wurden im linken Leberlappen deutliche Knoten sicht- und fühlbar. Unter Zunahme des Milztumors, wobei der Blutbefund fast normal blieb, entwickelte sich Ascites und Ikterus nebst Marasmus, dem die Patientin in kurzer Zeit erlag. Ich hatte zunächst an einen primären Krebs der Milz gedacht, gab aber die Diagnose auf, als die Leber anschwoll, höckerige Auswüchse bekam, und Ikterus nebst Ascites auftraten. Nunmehr verlegte ich den primären Sitz der Erkrankung in die Leber, was sich auch bei der Autopsie bestätigte. Es handelte sich um einen primären Cylinderkrebs derselben, ausgehend von den Gallengängen, und um secundäre Metastasen in der Milz, die sich in Gestalt grosser, höckeriger Knoten darstellten.

Jedenfalls ist in allen Fällen die grösste Vorsicht und genaueste Berücksichtigung aller in Betracht kommender Verhältnisse geboten.

Therapie.

Bei der Unsicherheit der Diagnose des primären Milzcarcinoms ist bis jetzt die Splenektomie oder ein anderer chirurgischer Eingriff (z. B. die partielle Resection der Milz) noch nicht versucht worden. Vielleicht gehört die chirurgische Behandlung des Milzkrebses der Zukunft an. Bisher konnte nur von symptomatischer Behandlung die Rede sein.

Das Sarkom der Milz.

Primäre Sarkome der Milz kommen äusserst selten zur Beobachtung. Mosler weiss in seiner Darstellung der Krankheiten der Milz vom Jahre 1875 noch nichts darüber zu berichten. Im Jahre 1881 theilte Weichselbaum in Virchow's Archiv, Band 1885, zwei Fälle von primärem Sarkom mit ausführlicher pathologisch-anatomischer Untersuchung mit. In dem einen Falle handelte es sich um ein primäres Fibrosarkom, im zweiten um ein primäres multiples Endothelsarkom.

Das primäre Fibrosarkom fand sich bei einem an Caries des Felsenbeines und Hirnabscess verstorbenen 21jährigen Soldaten. Das Sarkom sass auf der convexen Fläche der etwas vergrösserten Milz auf. Es erschien als ein walnussgrosser, kugeliger, aus der Milzsubstanz leicht ausschälbarer und die Oberfläche der Milz um $^1/_2$ cm überragender Tumor, der etwas derber als die Milz selbst war und von zahlreichen, netzförmig sich verzweigenden, weisslichen Streifen durchsetzt wurde, zwischen denen eine weichere, röthliche, der Milzpulpa nicht unähnliche Substanz lag. Der über die Milzoberfläche vorragende Antheil der Geschwulst zeigte eine drüsige Oberfläche. — Die mikroskopische Untersuchung bestätigte, dass die Geschwulst durch die schon mit freiem Auge wahrnehmbaren, weisslichen Streifen in mehrere Läppchen von verschiedener Grösse zerfiel. Diese Streifen und Septa waren von verschiedener Breite und auch von verschiedener Structur. Die breitesten bestanden aus deutlich fibrillärem Bindegewebe mit spärlichen Spindelzellen; je schmäler die Septa wurden, um so undeutlicher wurde der fibrilläre Charakter der Zwischensubstanz, und in den schmälsten Septen erschien letztere nur mehr streifig, dagegen sehr reich an Spindelzellen und an Blutgefässen. Die Structur der einzelnen Läppchen war auch eine verschiedene. In der einen hielten sich Grundsubstanz und Zellen das Gleichgewicht; erstere war hierbei entweder ganz homogen oder höchstens undeutlich feinfaserig, während die Zellen spindelförmig, eckig oder sternförmig waren. In anderen Läppchen trat die Zwischensubstanz mehr zurück, die Zellen lagen ziemlich dicht und waren rund oder länglich. Die meisten Läppchen zeichneten sich durch grossen Gefässreichthum aus, und zwar waren es gewöhnlich von Blutkörperchen strotzende Capillaren, die auch stellenweise ein enges Maschenwerk bildeten. Mit diesem Gefässreichthum im Zusammenhange stand der Fund von theils frischen, theils älteren Blutextravasaten oder Pigmentmassen in vielen der Geschwulstläppchen; in einzelnen dieser fand man so zahlreiche extravasirte rothe Blutkörperchen, dass von den Geschwulstzellen selbst fast gar nichts mehr zu sehen war. Jene Stellen, in denen die extravasirten Blutkörperchen zwischen den Rundzellen der Geschwulst zerstreut lagen, hatten eine gewisse Aehnlichkeit mit der Milzpulpa. — Endlich fand man an einzelnen Punkten der Geschwulst homogene glänzende Platten, welche mit zahlreichen Zacken und Fortsätzen in die umgebende Grundsubstanz eingriffen und auf Zusatz von Salzsäure sich nicht veränderten. Es handelte sich hier offenbar um sklerosirtes Bindegewebe, welches vielleicht aus obliterirten Gefässen und deren Scheiden entstanden war; wenigstens konnte hiefür der Umstand sprechen, dass die Platten in ihrer Form den Längs- oder Querschnitten von Blutgefässen ähnelten und an ihrer Peripherie häufig noch gelbes Pigment erkennen liessen. — Die Abgrenzung des Tumors

gegen die Milzsubstanz war mikroskopisch keine so scharfe, wie man nach der Ausschälbarkeit des Tumors hätte vermuthen können. An einzelnen Stellen sah man zwar die angrenzende Milzsubstanz zu einer Art schmaler Kapsel verdichtet, an anderen dagegen ging das Geschwulstgewebe unmittelbar in die Substanz der Milz über.

Von dem primären multiplen Endothelsarkom gibt Weichselbaum die folgende Beschreibung: Auch dieses wurde bei einem 21jährigen Soldaten gefunden. Die Milz war etwas vergrössert, schlaff, dunkelbraun und hatte makroskopisch sichtbare Follikel. Auf Durchschnitten des Organs bemerkte man zahlreiche, über die Schnittfläche vorspringende, hirsekorn- bis erbsengrosse, ziemlich weiche, röthlich graue Geschwülste, welche sich durch ihre etwas lichtere Farbe von der Milzsubstanz unterschieden, sonst aber gegen letztere weder makroskopisch noch mikroskopisch scharf abgesetzt waren. — Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigen sie ein Gerüst, welches keine deutlich alveoläre Anordnung besitzt und bei Weitem nicht so zart ist, wie das reticuläre Bindegewebe der Milzpulpa, indem die Fasern breiter und derber erscheinen. In den Lücken dieses Gerüstes liegen Zellen, deren eigenthümlicher Charakter erst an Pinselpräparaten deutlich hervortritt. Sie stellen gewöhnlich ziemlich grosse, unregelmässige Platten dar, welche in einzelne oder mehrere, verschieden geformte Fortsätze auslaufen; am meisten ähneln sie den verschiedenen Formen der Bindegewebsendothelien, sind daher wie diese sehr dünn und oft vielfach verbogen oder gefaltet. Doch gibt es auch solche, die nicht viel grösser, als die Pulpazellen, und entweder mehr rundlich oder oval sind. Der Kern derselben ist stets deutlich, gross, nicht selten doppelt vorhanden. In den peripheren Partien der Tumoren enthalten einzelne Zellen rothe, meist geschrumpfte Blutkörperchen oder kleine, gelbe Pigmentkörnchen eingeschlossen. Vom Gerüst lassen sich die Zellen nicht gut trennen und setzen sich von demselben durchaus nicht scharf ab; ihre Fortsätze scheinen im Gegentheil in die Fasern des Gerüstes überzugehen, oder überhaupt dieselben zum Theil zu bilden.

Der Umstand, dass zwischen den Geschwulstzellen keine oder nur wenige freie rothe Blutzellen liegen, erklärt es, dass die Geschwülste eine hellere Farbe besitzen, als das umgebende Gewebe.

Von Interesse ist das multiple Auftreten dieser Geschwulstform in der Milz, während alle anderen Organe davon frei blieben.

Birch-Hirschfeld betrachtet diese oben beschriebene Neubildung als eine grosszellige, herdförmige Hyperplasie. Von Lanceraux, Trélat und Clark wurden gleichfalls primäre Sarkome der Milz beschrieben. Der Fall von Clark war ein congenitales Sarkom der Milz bei einem Kinde; der von Trélat mitgetheilte Fall wies, wie die von Malassez und Ranvier ausgeführte Untersuchung ergab, den Bau eines Lymphosarkoms

auf. Ebenfalls ein Lymphosarkom der Milz beschrieb Jordan in Heidelberg. Bei einem 15jährigen, sonst gesunden Jungen entwickelte sich im Januar 1895 eine Geschwulst in der linken oberen Halsgegend, welche sich bei der Exstirpation (Juni 1895) als Lymphosarkom ergab. Anfang 1896 stellten sich, bei ungestörtem Allgemeinbefinden, an Intensität allmälig zunehmende Schmerzen in der linken Bauchseite ein. Bei der Aufnahme am 12. August 1896 constatirte man unterhalb des linken Rippenbogens eine kindskopfgrosse, bewegliche Geschwulst, welche nach Lage, Configuration und Consistenz als Milzgeschwulst angesprochen wurde. Durch die Laparotomie wurde ein 2 kg schweres Milzsarkom entfernt, welches Drüsenmetastasen am Hilus hatte. Blutveränderungen bestanden weder vor der Operation, noch traten solche nach derselben auf. Es erfolgte vollständige Heilung; beide Geschwülste wurden als coordinirt aufgefasst.

Durch die beständige Erweiterung der Chirurgie der Bauchorgane und die Herabminderung der Gefahr der Laparotomie hat die früher lediglich auf Beobachtungen am Secirtisch sich gründende Kenntniss des Milzsarkoms eine beträchtliche Erweiterung erfahren. Man entfernte maligne Milztumoren durch Laparotomie. Insbesondere berichteten über Exstirpation sarkomatöser Milzen Hacker (Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Bd. XIII), Fritsch, Kocher, Flothmann und Wagner (Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Bd. XXIII). Ueber den Hacker'schen Fall aus der Billroth'schen Klinik wird in pathologisch-anatomischer Hinsicht nur angegeben, dass, obwohl die Geschwulst beträchtlich gross war, doch der Rest des erhaltenen Milzgewebes einer normalen Milz an Grösse noch gleich kam. Bei der Untersuchung bot sich folgendes Bild dar: Bei der 43jährigen Frau findet sich in der Rückenlage eine flach kuchenförmige, die mittlere Bauchgegend stark über das übrige Niveau hervorwölbende Geschwulst. Man fühlt einen ovalen Tumor, der meist quer gelagert ist, der 71 cm im Umfang, 25 cm im Längen-, 18 cm im Querdurchmesser hat und sich leicht überall im Abdomen, namentlich aber nach links zu, verschieben lässt. Die gegen die vordere Bauchwand gekehrte, mehr concave Fläche ist im Allgemeinen glatt, während an der nach hinten und abwärts sehenden, sonst concaven Fläche deutlich höckerige Protuberanzen zu fühlen sind. Es fällt auf, dass die Geschwulst nach oben und nach abwärts zu von einem ziemlich scharfen Rande begrenzt ist.

Der untere Rand zeigt zwei deutliche Einkerbungen, so dass der Tumor dreilappig erscheint. Der rechts gelegene Lappen ist der schmälste. Aus der Anamnese ist hervorzuheben, dass der Tumor auf Druck schmerzhaft war; die sehr grossen, fast unerträglichen Schmerzen strahlten nach der Schulter und der Kreuzgegend aus. — In dem Fritsch'schen Falle

war der anatomische Befund der folgende: Gewicht der Milz über 2 kg: Oberfläche von etwa markstückgrossen, flachen Vorwölbungen von hellgrauer Farbe unterbrochen. Auf dem Durchschnitte entsprachen diesen Höckern röthlichgraue, rundliche, gegen das umliegende, noch erhaltene Milzgewebe gut abstechende, aber nicht scharf abgegrenzte Flächen, die, etwa in dem innern Drittel beginnend, meist bis zur Oberfläche reichten, die Umgebung des Hilus aber freiliessen. Der erhaltene Rest des Milzgewebes entsprach an Masse mindestens der des normalen Organes. — Im erkrankten Gewebe war im Allgemeinen die Structur verloren gegangen, doch zeigte es noch hie und da ausgesprochen alveolären Bau. Zwischen den zarten Bindegewebszügen lagen neben erhaltenen Leukocyten grosse runde Zellen mit blassem Protoplasma und einem oder mehreren stark färbbaren Kernen. In der Mitte der makroskopisch sichtbaren Knoten war zwischen diesen Zellen eine homogene, sehr schwach färbbare Masse zu sehen, die das bindegewebige Netz vollkommen ausfüllte.

Im Flothmann'schen Falle (Münchener medicinische Wochenschrift. 1890) lag der Milztumor unverrückbar unter dem Rippenbogen eingekeilt und war durch einen kurzen, nur 1 cm langen Stiel und zahlreiche Verwachsungen mit dem Schwanzende des Pankreas und den Nachbarorganen nach allen Seiten hin festgelegt. Die Milz wog 4 Pfund und war hundertfach mit kleineren, erbsen- bis haselnussgrossen Geschwülsten durchsetzt; im oberen Drittel fand sich ein hühnereigrosser Tumor.

Wagner-Königshütte (Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Bd. XXIII) beschreibt die von ihm exstirpirte sarkomatöse Milz wie folgt: Der Tumor wiegt 1285 g, die Farbe des an seiner Oberfläche überall glatten Tumors ist blauroth, die Consistenz leberartig; die Form gleicht auffallend einer nach allen ihren Durchmessern vergrösserten Milz. Die parallel zum Längsdurchmesser angelegte Schnittfläche zeigt viele Gefässlumina, quer und längs getroffene, die prall mit Blut gefüllt sind. Durch den Austritt des noch warmen, dünnflüssigen Blutes wird die Consistenz des ganzen Tumors verändert, er fühlt sich weich an. Die Schnittfläche zeigt eine gelbweisse bis mattrosa Farbe, überall auf derselben gleichmässig. Vom Milzgewebe ist, wie schon der Augenschein lehrt, keine Spur mehr vorhanden. — Die mikroskopische Untersuchung des Tumors ergab, dass derselbe einen auffallend grossen Zellenreichthum hatte: die Zellen sind Rundzellen mit sehr grossem Zellkern, in dem sich selbst wieder mehrere Kernkörperchen befinden. Zumeist sind die Zellen dicht aneinander gelagert zu grösseren oder kleineren kreisförmigen Gruppen, welch letztere von kernarmen, derben Bindegewebsfasern umgeben und auf diese Weise von einander getrennt werden. Nirgends ist eine Spur von normalem Bindegewebe zu erkennen. Die mikroskopische

Diagnose des pathologischen Anatomen (Marchand) lautete: »Rundzellensarkom, das allerdings stellenweise ziemlich schlauchförmig angeordnet ist, so das man auch auf die Vermuthung kommen kann, es sei ein Endotheliom«.

Im Kocher'schen Falle (Centralblatt für Chirurgie. 1889) handelte es sich um ein Lymphosarkom.

Von den bisher klinisch beobachteten Fällen von Milzsarkom betrafen alle, bis auf die von Flothmann und Jordan, Frauen in den mittleren Jahren. Das erste Zeichen des Leidens war gleichmässig der Milztumor. Zumeist war die Diagnose sehr schwierig. Billroth stellte in seinem Falle eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Neubildung in der Milz, wahrscheinlich Sarkom. Von Anderen konnte der Tumor als bösartig erst nach der Laparotomie bei der Hervorziehung aus der Bauchwunde erkannt werden. Auf die Milzvergrösserung folgt gewöhnlich als nächstes Symptom das Auftreten von Schmerzen. Diese gehen von der Milzgegend aus, verbreiten sich meistens über die ganze linke Unterbauchgegend und sind äusserst anhaltend. Sie belästigen die Kranken sehr und hindern sie schliesslich an jeder Bewegung. Ausnahmsweise kommen auch ausstrahlende Schmerzen nach oben hin, bis zur rechten Schulter, vor. Ausschlaggebend ist die Feststellung von Höckern auf der Milzoberfläche. Die Abtastung der letzteren verursacht den Kranken stets Schmerz, sobald dabei ein gewisser Druck angewendet wird. Eigenthümlich ist den Fällen von Milzsarkom, dass in allen, die bisher darauf hin untersucht worden sind, Veränderungen des Blutes nicht constatirt werden konnten. Charakteristisch ist weiterhin noch das schnelle Wachsthum des Tumors. Meist ist die Geschwulst beweglich und steigt synchron mit der Respiration auf und nieder. Selbst ausgedehnte und lang anhaltende Entzündungen der Milzkapsel führen nur seltener zu umfangreichen Verwachsungen des Organs, durch welche die respiratorische Beweglichkeit gehindert wird.

Differentiell-diagnostisch kommen für die Erkennung eines Milzsarkoms ausser anderen Neubildungen in Frage: die Malariamilz, der Milzabscess, der durch seinen Fieberverlauf charakterisirt ist, und der Milzechinococcus.

Die Therapie kann, von der symptomatischen Behandlung abgesehen, nur in der Exstirpation der krankhaft veränderten Milz bestehen. Aber auch bei dieser ist die Prognose zur Zeit noch sehr ungünstig; zumeist bestanden in den bis jetzt operirten Fällen schon Metastasen. Der tödtliche Ausgang ist durch die Operation, so viel die jetzige Erfahrung lehrt, nicht aufgehalten worden. Den besten Erfolg hatte noch Fritsch, doch musste auch er verzeichnen, dass die entmilzte Patientin nach der Operation sich in ihrem Allgemeinbefinden nicht besserte. Ein Jahr

nach der Operation bot diese Kranke eine ganz auffallende Hypertrophie der Leber dar. Wahrscheinlich werden die Milzexstirpationen bei Sarkom bessere Resultate ergeben, sobald man bei vermehrter Erfahrung über das klinische Bild des Milzsarkoms schon einigermassen frühe Erkrankungen richtig erkennen wird.

Einen operirten Fall von mit Sarkomknoten (primären oder secundären Milzknoten??) durchsetzter Milz, welche 1600 g schwer war, theilte Flothmann (Centralblatt für Chirurgie. 1890) mit. Derselbe betraf einen 44jährigen Mann ungarischer Nationalität. Die Milz wurde resecirt, und der Tod trat in Folge von Nachblutungen aus gelösten Arterienligaturen ein. Die Milz konnte nicht vorgestülpt werden, vielmehr musste die Unterbindung in der Tiefe geschehen.

Ungleich häufiger als primäre Sarkombildung findet sich secundäre Sarkomatose in der Milz beschrieben. Dieselbe tritt meist in der Form einzelner metastatischer Knoten von Erbsen- bis Walnussgrösse, seltener darüber, auf. Die Consistenz der Knoten ist eine mittlere, welche sich nur dann von dem Milzgewebe während des Lebens durch Palpation abgrenzen lässt, wenn das umgebende Milzparenchym von normaler Beschaffenheit ist. Ist das Organ dagegen erheblich vergrössert, was bei der Einlagerung multipler Neoplasmen fast regelmässig der Fall ist, und hat es an Consistenz bedeutend zugenommen, so wird es äusserst schwierig sein, die gleich harten oder nur wenig härteren Neoplasmen durch das Tastgefühl daraus zu isoliren. Dies dürfte nur in den Fällen möglich sein, in welchen die Geschwülste deutlich über die Oberfläche der Milz prominiren oder von besonderer Härte sind. Das Hauptmoment für die Diagnose wird immer auf dem Nachweis des Vorhandenseins von Ablagerungen in anderen Organen (i. e. der primären Neubildungen) beruhen. Es ist aber eine bemerkenswerthe Thatsache, dass, wenn die Milz an metastatischer Sarkomatose erkrankt, was immerhin selten genug geschieht, es sich nicht um Ausbreitung der Neoplasmen per continuitatem handelt, sondern dass die Metastasenbildung von anderen, ganz entfernt gelegenen Organen aus stattfindet. Ich will nicht behaupten, dass dies ein ausnahmsloses, regelmässiges und gesetzmässiges Verhalten darstellt, jedoch hat mich die eigene Erfahrung und die Durchsicht zahlreicher Protokolle von sarkomatöser Erkrankung der Bauchorgane zu dieser Beobachtung geführt. Andererseits findet man manchmal die Milz vollständig eingebettet oder umgeben von sarkomatösen Massen, respective Geweben und Organen, während sie selbst allein frei von jeder neoplasmatischen Ablagerung gefunden wird. Einen sehr lehrreichen und beweisenden Fall dieser Art hatte ich unter anderen Gelegenheit, zu seciren. Es handelte sich um das äusserst seltene Vorkommen eines primären Sarkoms des Pankreas mit enormen Metastasen bei einem 4jährigen Knaben.

Der sehr gut genährte und aus absolut gesunder Familie stammende Knabe erkrankte Mitte September ohne jeden nachweisbaren Grund mit Schmerzen im Abdomen, die theils spontan, theils bei Druck auftraten. Bei Betastung des Abdomen konnte man mächtige Geschwulstmassen mit einzelnen Vorsprüngen, Säumen und isolirten Knoten deutlich wahrnehmen. Dieselben reichten bis zum Nabel, erstreckten sich quer durch das ganze Abdomen, so dass die untere Thoraxapertur erweitert erschien, und boten vermehrte Resistenz und fast steinharte Consistenz dar. Der untere Bauchabschnitt erschien frei von Geschwulstmassen. Als ich nach einer 14tägigen Reise den Knaben wieder sah, war er bis zum Skelett abgemagert; der Leib enorm vorgewölbt, und trotz der enormen Abmagerung hatte er 8—10 Pfund an Gewicht zugenommen. Das Abdomen war höchlichst ausgedehnt, man sah durch die Haut hindurch mächtige Tumormassen, die sich zum Theil firstartig abgrenzten und fühlte harte Knoten und Vorsprünge, so dass sich der Gedanke, dass es sich um eine Neubildung handle, sofort aufdrängen musste, und zwar um eine maligne Neubildung, wegen des enorm schnellen Wachsthums. Die Tumormassen waren überall gleichmässig fest, steinhart und consistent, dabei spontan und bei Berührung sehr schmerzhaft und von solcher Ausdehnung, dass sie das ganze Abdomen bis weit unter die Nabelhöhe vollständig ausfüllten. Einzelne Metastasen in Knotenform konnte man durch die Bauchdecken an den verschiedensten Stellen hindurchfühlen, ohne dass dieselben zu bestimmt abgrenzbaren Organen in einem nachweisbaren Verhältniss gestanden hätten. Ueberall, auch im Bereich des Darmes, bestand absolute Dämpfung. Ascites war nicht vorhanden. Der Knabe, der, wie gesagt, zum Skelett abgemagert war, nahm keine Nahrung zu sich, und trotzdem bestanden Diarrhöen. Der Urin war constant normal.

Die Section, welche ich nach kurzer Zeit ausführen konnte, ergab das Vorhandensein einer enorm krebsartigen Neubildung, welche bei der Eröffnung des Abdomens die ganze Bauchhöhle ausfüllte. Vorzugsweise sah man die mächtigen, doppeltmannsfaustgrossen, markigen, mit Hämorrhagien durchsetzte Geschwulstmassen, welche durch krebsig degenerirtes Gewebe verbunden waren, ganz oberflächlich zu Tage liegen, je eine in jedem Hypochondrium und die dritte und grösste in der Mitte, d. h. in der Regio umbilicalis. Der sehr zusammengefallene Darm war mit den Tumormassen überall verwachsen und ganz zurückgedrängt, so dass überall mächtige grosse Geschwulstmassen vorlagen. Bei der weiteren Untersuchung konnte ich dann nachweisen, dass in der That die Tumormasse ohne Unterbrechung bis zu den Nieren reichte, und zwar derart, dass die Nieren so vollständig in die Krebsmassen eingebettet waren, dass ich sie nur mit grosser Mühe aus denselben herausschälen konnte. Beim Aufschneiden dieser Organe ergab sich aber sofort, dass sie der Ausgangspunkt des Neoplasma unmöglich gewesen sein konnten, denn die Neubildungen, die sich in diesen Organen selbst zeigten, waren sofort als Metastasen zu erkennen, während die markigen Krebsmassen überall bis in den Hilus hinein gewuchert waren. Die beiden Ureteren waren durch den Druck der Geschwulst comprimirt, so dass sich eine doppelseitige Hydronephrose entwickelt hatte. Der primäre Ausgangspunkt des Neoplasma war sehr schwer zu eruiren. Die gesammte Masse des Pankreas war in eine mächtige Geschwulst umgewandelt. Von hier zogen die Krebsmassen weiter nach dem Mesenterium zu, welches, soweit es den Dünndarm betraf, durchwegs mit der Geschwulstmasse verlöthet war. Vielfach war

die letztere in den Darm hineingewuchert und ulcerirt. Von dem Mesenterium ging die Geschwulstmasse wieder auf die retroperitonealen Lymphdrüsen über, die enorm vergrössert und in markige Geschwulstmassen verwandelt waren. Die normalen netzförmigen Anhänge des Dickdarmes (Appendices epiploïcae) waren in ihrer Totalität in mächtige kolbige und krebsig entartete Fortsätze umgewandelt, welche überall als steife, konisch geformte Massen vom Darm abstanden. Ich will weiter erwähnen, dass die mikroskopische Untersuchung die Geschwulst als ein kleinzelliges Sarkom nachwies, welches mit einem Lymphosarkom grosse Aehnlichkeit darbot, und ferner, dass Alles darauf hinwies, dass den Ausgangspunkt der Geschwulst das Pankreas bildete, was auch Herr Geheimrath Virchow bestätigte.

Endlich aber und ganz besonders will ich hervorheben, dass die Milz absolut intact war und keine Spur von pathologischer Veränderung erkennen liess. Es ist dies von ganz besonderem Interesse, weil alle benachbarten Organe in Tumormassen eingebettet, respective darin aufgegangen waren, namentlich auch solche, welche, wie das Pankreas, zum Stromgebiet der Pfortader gehörten.

Schliesslich möchte ich noch hervorheben, dass bei einer Geschwulstform, welche vorzugsweise die Leber betrifft, die secundären Metastasen der Milz weniger selten zu sein scheinen. Es sind dies die melanotischen Sarkome der Leber. Auch diese pflegen ja an und für sich bereits Metastasen der pigmentreichen Chorioidealgeschwülste darzustellen. Im weiteren Verlauf findet man alsdann nicht selten erhebliche Volumszunahmen der Milz, die ja auf Schwellungen in Folge von chronischer Venenstauung beruhen können, gelegentlich aber ihre Vergrösserung der Einbettung von melanotischen Sarkomknoten verdanken. Bisweilen sind dieselben bereits zerfallen und fluctuiren, so dass nur eine Probepunction vor Verwechslung mit echten Cysten schützen kann. Dieselben sind meist solitär und durch ihren tintenfarbigen Inhalt charakterisirt. Das Blut bietet in diesen Fällen keine Veränderungen dar.

Die Ruptur der Milz.

Aetiologie.

Die Ruptur einer gesunden Milz ist ein sehr seltenes Ereigniss. Sie kommt nur nach heftiger Einwirkung von Gewalt vor. Gewöhnlich handelt es sich dabei nicht nur um Ruptur der Milz, vielmehr ist diese gewöhnlich mit Zerreissung anderer Bauchorgane, besonders der Leber, vergesellschaftet. Einen Fall von Milzruptur in Folge von Sturz aus der Höhe beschreibt Dieffenbach (Medicinische Zeitschrift. Berlin. 1833, Nr. 4) wie folgt: Ein mässig starker Mann, 39 Jahre alt, fiel drei Stock hoch mit dem Bauche auf ein Treppengeländer herab, blieb eine halbe Stunde bewusstlos liegen und wurde dann zur Charité gebracht. Die Stirnhaut war über den sugillirten Augenlidern zerrissen, der Knochen aber unverletzt. Auf dem Bauche war die Haut sugillirt. Die Besinnung

des Kranken war unvollkommen, den Schmerz äusserte er nur dadurch, dass er sich oft auf die linke Seite warf und die Milzgegend mit den Händen drückte. Das bleiche Gesicht war schmerzlich verzogen. Das Athmen war frei; Herzschlag und Puls schwach und leer. Eisumschläge, Liquor analepticus, Tinctura Opii, Hautreize konnten den schleunigen Tod nicht abwenden. Obduction: Ausser der Hautwunde an der Stirne wurden keine anderen Verletzungen entdeckt, als dass sich im Hilus lienis mehrere tiefe Risse zeigten; deutlich sah man hier mehrere grössere Gefässe zerrissen. Die Milz war mit vielem geronnenen Blute bedeckt, und die Bauchhöhle enthielt 3—4 Quart einer röthlichen, wässerigen Flüssigkeit, die grösstentheils Blutmasse zu sein schien.« — Während im Dieffenbach'schen Falle die Milzruptur durch Aufprallen des Körpers, also durch Gegendruck, zu Stande kam, berichtet Zuehlin (Schweizer Correspondenzblatt. 1874) umgekehrt über einen Fall von Zerreissung der gesunden Milz durch Aufschlagen eines gewichtigen Gegenstandes auf eine Person. Es handelt sich hier um unmittelbare Gewalteinwirkung. Einem 16jährigen Arbeiter fällt aus 80 Fuss Höhe ein Holzsstück von 10 Pfund Schwere auf die Brust. Er sinkt nieder, steht aber wieder auf und geht noch 20 Schritte. Dann fällt er abermals zusammen und wird ins Hospital geschafft. Hier stirbt er nach $7^1/_2$ Stunden unter den Erscheinungen der inneren Verblutung. Bei der Section findet man an der Milz zwei seichte Einrisse. Ausserdem ist ein Stück der Milz ganz abgerissen.

Ganz anders als mit der Ruptur einer gesunden Milz ist es mit der einer kranken bestellt. Die kranke Milz zerreisst viel häufiger und leichter, als die gesunde. Es genügt oft eine ganz geringfügige, nicht sonderlich beachtete Einwirkung, ja bisweilen blosse Körperbewegung, um eine erkrankte Milz zur Zerreissung zu bringen. Der äussere Anlass steht in gar keinem Vergleiche zu der letalen endgiltigen Erscheinung, die er auslöst. Aus diesem Grunde ist oft die Ruptur der Milz Gegenstand forensischer Begutachtung geworden. Die meisten Nachrichten über Milzruptur liegen aus Gegenden vor, in denen Milzerkrankungen geradezu einheimisch sind, namentlich aus Sumpfdistricten und insbesondere aus den tropischen Bezirken. Die Malariamilz ist es, deren Ruptur uns am besten bekannt ist. Playfair hat in Ostindien in $2^1/_2$ Jahren 20 Fälle von Milzruptur gesehen. Stadkowsky hat in Volhynien in 10 Jahren 7 Sectionen von Personen gemacht, die in Folge von Milzruptur den Tod gefunden hatten. Eingehende Nachrichten über Ruptur von Malariamilzen verdankt man dem französischen Marinearzt Barallier (Gazette de médecine. 1878). Barallier's Beobachtungen beziehen sich auf junge Leute. Diese machten mehrere leichte Wechselfieberanfälle durch, genasen anscheinend und gingen mit dem Gefühle voller

Gesundheit ihrer Arbeit nach. Ohne erweisbare Ursache endeten sie unter den Erscheinungen der Synkope ihr Leben. Andere Beobachtungen über Ruptur von Malariamilzen bringen Skerit (Brit. med. Journ. 1878), Bowie (Lancet 1892) und Stone (Brit. med. Journ. 1878) aus Mauritius bei. Bowie hebt einen Fall hervor, in dem der durch Milzruptur verstorbene Mann nur zwei leichte Malariaanfälle durchgemacht hatte. Umfangreiche Beobachtungen einschlägiger Art hat Corre in den tropischen Colonien Gouadeloupes gemacht. Er hat besonders die auslösenden Momente studirt: so beobachtete er Milzruptur beim Erbrechen, in Folge geringfügigen Stosses oder Schlages, Niedergleitens auf den Erdboden. Cimbali (Bull. degli osped. di Roma. 1890, Fasc. III) sah Milzruptur bei einem 65jährigen Mann, der seit Jahren an Malaria gelitten hatte. Man constatirte einen grossen Milztumor, der bis zur Spina ossis ilium reichte. Als der Kranke eines Morgens aus dem Bett steigen wollte, empfand er plötzlich heftigen Schmerz in der linken Seite, wurde blass und cyanotisch. Der Puls wurde klein, dann fadenförmig, und im soporösen Zustand erfolgte der Tod nach kürzester Zeit. Bei der Autopsie fand sich ein 3—4 cm langer Riss im oberen Drittel der kolossal vergrösserten Milz, welcher in eine grosse, mit zertrümmerten Gewebsfetzen und Blut gefüllte Höhle führte. Von besonderem Interesse ist eine Beobachtung Palmer's. Dieser sah plötzlichen Tod in Folge von Milzruptur bei Schiffsheizern während der Arbeit. Bei der Häufigkeit der Malariaerkrankung bei Schiffsmannschaften liegt es nahe, daran zu denken, dass mancher auf den ersten Blick nicht ausreichend zu deutender plötzlicher Todesfall bei Heizern und Kohlenschleppern auf Milzruptur zurückzuführen ist. Es wäre dies bei der Rechtsprechung der Seegerichte zu beachten.

Auf welche Weise kommt die Ruptur der Milz zu Stande? Bei der Erörterung dieser Frage muss man sich zunächst vergegenwärtigen, dass, von schweren Traumen abgesehen, nur sehr stark vergrösserte Milzen, deren Parenchym in Folge mehr oder minder lange bestehender krankhafter Veränderungen seine natürliche Resistenz zu einem sehr grossen Theile eingebüsst hat, Rupturen erleiden. Es handelt sich um überaus leicht brüchiges Gewebe. Dieses aber steht in Folge der Hyperämie und der dadurch bedingten Vergrösserung des Organs noch unter starkem inneren Druck. Die Milzkapsel ist prall gespannt. Wirkt auf irgend eine Stelle der erkrankten Milz nun eine Gewalt ein (Stoss, Schlag oder Dehnung, wie bei Streckung des Körpers), so verbreitet sich die dadurch hervorgerufene Bewegung im Innern nicht so gleichmässig nach allen Richtungen hin, als wenn sie in einem gesunden weichen Organe zu Stande käme. Die Einwirkung kommt bei der Starrheit des Organes fast unvermindert an der Berührungsstelle zur Wirkung. Das brüchige Gewebe löst sich ausserdem leicht aus seiner Verbindung, und so berstet

die Milz an der getroffenen Stelle und deren nächster Umgebung. Ob neben dem Parenchym auch die Milzkapsel zerreisst, das hängt von der Grösse der einwirkenden Gewalt und der Widerstandsfähigkeit der Kapsel ab. Viele der Erkrankungen, die zu übermässig starken Milzschwellungen führen (und gerade die stark geschwollenen Milzen rupturiren leicht), ziehen auch die Milzkapsel in Mitleidenschaft. Diese hat deshalb auch, abgesehen davon, dass sie unter abnorm starker Spannung steht, gleichfalls weniger Widerstandskraft, als unter normalen Verhältnissen. Schon grob äusserlich wird die Beeinträchtigung des Milzüberzuges durch die Auflagerungen, die man darauf findet, oft kenntlich. Solche Auflagerungen können aber auch zur Verlöthung einzelner Stellen der Milzkapsel mit den ihnen anliegenden correspondirenden Stellen der Bauchwand führen. Solche Verlöthungen sind aber wichtig für die Mechanik der Milzruptur. Sie bedingen einen etwas anderen Modus der Milzruptur, als den zuerst beschriebenen. Trifft eine solche, irgendwo mit dem Bauchfell durch eine Stelle ihrer Kapsel verlöthete Milz eine Einwirkung, z. B. ein Stoss, so vollziehen sich an der Milz die schon geschilderten Vorgänge. Mit ihnen vergesellschaftet sich aber noch ein anderer, der durch die Verlöthung bedingt ist. Die in der Nähe der verlötheten Stelle getroffenen Partien des Milzparenchyms zerren, indem sie auf die Gewalteinwirkung reagiren, an der mit dem Bauchfell verwachsenen Stelle der Milz. Zu dem ursprünglichen Druck kommt noch Zug hinzu. Durch das Zusammenwirken von Druck und Zug kommen bei adhärenten Milzen leichter vollkommene Abreissungen einzelner Stücke des Organs zu Stande.

Milzrupturen bei Neugeborenen und Säuglingen sind selten. Coutange (Note sur un cas de déchirures traumatiques de la rate chez un enfant de 10 jours. Ann. d'hyg. publ. XXV. 1890) hat eine solche mit Schädelfractur bei einem Kinde constatirt, welches von seiner Mutter aus einer grossen Höhe herabgeworfen worden war. Die Ruptur war durch Contrecoup entstanden. Die Milz war vergrössert und wog 17 g, was die Entstehung der Ruptur begünstigt hatte. In der Debatte, welche sich in der Pariser Gesellschaft an die Mittheilung dieses Falles anschloss, wurde ein Fall von Milzruptur während der Geburt mitgetheilt, und ein anderer von geheilter dreifacher Ruptur der Milz. Leider findet sich keine Angabe über die Art der Diagnose.

Symptomatologie und Verlauf.

Das klinische Bild der Milzruptur ist ausgesprochen das einer schweren inneren Blutung. Zuerst fühlen die Kranken die Zerreissung der Milz als überaus heftigen, sie ganz betäubenden Schmerz. Dieser wird in der Milzgegend empfunden; er verbreitet sich aber von dort aus in die nächste Umgebung. Der Kranke stemmt oft unwillkürlich seine

Hände in die Seite, als wollte er die Milz zusammenpressen. Bald nach dem ersten, für den Verletzten erschrecklichen Vorgange zeigen sich die Folgen des ungemein starken Blutverlustes im Allgemeinbefinden. Der Kranke wird bleich, Schwindel tritt ein; es folgt eine Ohnmacht. Oft sieht man Erbrechen und Krämpfe auftreten. Die Haut des Kranken fühlt sich kalt an. Der Puls wird klein und sehr frequent. Es tritt oft vollkommene Bewusstlosigkeit ein. Bei der Inspection constatirt man, so weit es das Abdomen betrifft, Auftreibung des Leibes. Bei der Percussion ist an einer tiefer liegenden Stelle des Bauches, die in ihrer Grösse und Form je nach der Beschaffenheit des Blutergusses schwankt, Dämpfung nachzuweisen, welche von dem in Folge der Zerreissung der Milz in das Cavum peritonei ergossenen oder herabgeflossenen Blute herrührt. Anders gestaltet sich das Ergebniss der Percussion, wenn eine mit den Nachbarorganen verlöthete Milz an irgend einer Stelle der Verlöthung zerreisst. In solchen Fällen findet man eine zumeist nicht regelmässig gestaltete Dämpfungsfigur in der Milzgegend. Das aus der geborstenen Milz ausströmende Blut kann wegen der Adhäsionen nicht frei in die Bauchhöhle abfliessen, sondern sammelt sich an der Ausflussstelle an und erfüllt hier den ganzen Raum einer Tasche, die gebildet wird von der Milzkapsel und dem Peritonealüberzug der benachbarten Organe. Von Bedeutung ist für die Diagnose der Milzruptur, soweit dafür die Milzpercussion in Frage kommt, noch der Umstand, ob der untersuchende Arzt die Grösse der Milz von früheren Untersuchungen her kannte.

Berstet eine vergrösserte Milz, die nirgends Verwachsungen hat, so verkleinert sich in Folge der Blutentleerung ihr Volumen; die früher beträchtliche Milzdämpfung nimmt um ein Bedeutendes ab. Unter Umständen aber kann, wenn Verwachsung des Milzüberzuges mit dem der Nachbarorgane bestand, nach Eintritt der Milzruptur eine Vergrösserung der Milzdämpfung kenntlich sein. Zu achten ist dabei auf die bisweilen unregelmässige Form der Dämpfungsfigur.

Ein überaus seltenes Merkzeichen der Milzruptur, das nur für Ausnahmsfälle zutrifft, ist Bluterbrechen und blutiger Stuhl. Beides findet sich dann, wenn zwischen der geborstenen Milz und dem Magen oder Darm eine Verwachsung der Art bestand, dass durch die Ruptur eine Communication zwischen Milz und Verdauungscanal zu Stande kam, durch die das Milzblut sich in den Magen oder Darm ergiessen konnte. In dem einen oder andern der so beschaffenen Fälle sind die blutigen Abgänge auf das Vorkommen von Milzparenchym untersucht worden.

Pathologische Anatomie.

In dem pathologisch-anatomischen Befunde interessirt am meisten der Zustand der Milz. Diese kann an jeder Stelle reissen. Prädilections-

stellen für das Einreissen sind bei der Zusammenstellung aus einer grösseren Zahl von Sectionsbefunden nicht zu ermitteln. Nur gewinnt man den Eindruck, dass an der äusseren Fläche Einrisse im Verhältnisse häufiger vorkommen, als am Milzhilus. Die stärkere Gefährdung der Aussenfläche ist aus der Lage der Milz zu erklären. Diese bietet äusseren Angriffen ein breiteres Feld dar. Auch für die Richtung der Rupturstellen lassen sich Normen nicht aufstellen. Sie sind bald längs, bald quer gestellt, gehen bald von innen und unten nach aussen und oben, bald umgekehrt. Für die Länge und Tiefe der einzelnen Einrisse sind in dem Abschnitte über Aetiologie einige Daten vermerkt. Man findet an derselben Milz nicht nur einen Einriss, sondern oft zwei und drei. Neben Einrissen kommen bisweilen vollkommene Abreissungen einzelner Theile und Trennungen des ganzen Organes vor. Gewöhnlich ist Kapsel und Milzparenchym zugleich zerrissen. Es sind aber auch Fälle mitgetheilt, die eine Besonderheit darboten. Bei ihnen war die Milzkapsel unversehrt; der Riss lag im Parenchym. Das ausfliessende Blut hatte sich unter der Kapsel angesammelt und diese zum Theil abgehoben. An der zerrissenen Milz sind ausser den Einrissen fast immer noch allgemeine Veränderungen des Organes wahrzunehmen, solche, welche von der ursprünglichen Erkrankuug herrührten, zur Vergrösserung der Milz führten und sie für die Zerreissung besonders geeignet machten. Nicht selten sind bei der Section von Milzrupturfällen noch die Kennzeichen von Milzinfarcten beobachtet worden.

Nächst dem Milzbefund verdient die Lagerung des Blutergusses im Abdomen die meiste Beachtung. Man kann hierbei zwei Typen unterscheiden. Bedingt wird die Unterscheidung dadurch, ob die geborstene Milz zuvor mit den Nachbarorganen verwachsen war, oder nicht. Bestand eine Verlöthung, so findet man das aus der Milz ausgeströmte Blut in dem durch die Verlöthung abgeschlossenen Raume, dessen Wände die mit einander fest verbundenen Organe bilden. Vorausgesetzt ist dabei, dass es durch die Verwachsung zu einer Taschenbildung kam. Fehlte hingegen eine solche Verlöthung, so findet man den Bluterguss im Cavum peritonei freiliegend, und man kann an der Leiche alsdann oft den Weg verfolgen, den das Blut genommen hat. Zunächst ist die eingerissene Milz mit theilweise geronnenem Blute bedeckt; von hier aus ziehen Stränge von Blutgerinnseln und flüssigem Blute abwärts, oder seitwärts und nach unten. In einem Falle von Jowers-Lloyd füllte das Blutgerinnsel die Rissstelle fast vollständig aus.

Diagnose.

Die Diagnose der Milzruptur ist ungemein schwer. Man kann zumeist nur die Vermuthung einer solchen äussern. Das Bild der Milzruptur gleicht vollkommen demjenigen der anderen inneren Blutungen. Aus dem

plötzlichen Collaps, der hochgradigen Blässe, der Kleinheit und dem überaus schnellen Gange des Pulses, den Krämpfen, dem aufgetriebenen Unterleibe und der ungemein starken Schmerzhaftigkeit kann man zunächst nur auf die Zerreissung eines Bauchorganes im Allgemeinen schliessen. Etwas weiter kommt man in der Diagnose schon, wenn man weiss, dass man es mit einem Patienten mit einem Milztumor in Folge von Malaria, Typhus, Anämie oder bei einem Bluter zu thun hat. Bei solchen verkleinert sich nach der Ruptur das Milzvolumen beträchtlich, oder es nimmt in unregelmässiger Form zu. Die Dämpfung, die der Bluterguss im Abdomen hervorruft, ist ein unterstützendes Moment. Etwas Charakteristisches hat er in Fällen, wie deren Kernig einen berichtet hat. Dieser konnte bei einer subacut aufgetretenen Milzruptur durch Percussion das allmälige Fortschreiten des ergossenen Blutes von der Milzgegend aus in die linke und in die rechte Fossa iliaca in den ersten 24 Stunden nach Eintritt der Ruptur verfolgen. Im weiteren Verlaufe der Erkrankung, wenn der Patient die Verletzung überhaupt übersteht, gibt das Auftreten einer Peritonitis ein differentiell-diagnostisches Moment ab. Milzrupturen verlaufen nämlich gewöhnlich ohne consecutive Peritonitis. Bei Zerreissungen der Leber, der Gallengänge, der Nieren, des Nierenbeckens, Harnleiters, der Harnblase und vollends des Magens und Darms fehlt die Peritonitis niemals. Bei Magen- und Darmruptur kommt für die Diagnose dieser noch der Umstand hinzu, dass Luft in den Bauchfellraum austritt und durch die Percussion nachweisbar wird. Ruptur von Milzcysten, insbesondere Echinococcen, unterscheidet sich von der eigentlichen Milzruptur dadurch, dass bei ihnen die schweren Erscheinungen der Anämie fehlen. Gemein haben sie mit der Milzruptur ein Zeichen, den Schmerz in der Milzgegend. Die Localisation des Schmerzes daselbst ist charakteristisch für die Milzruptur zum Unterschiede gegenüber den Zerreissungen anderer Bauchorgane. Bei Zerreissung einer mit Theilen des Magendarmcanals verwachsenen Milz sieht man unter Umständen Hämatemesis oder Melaena auftreten.

Prognose.

Die Prognose der spontanen Milzruptur ist ungemein ungünstig. Mit wenigen, überaus seltenen Ausnahmen hat man tödtlichen Ausgang der Milzruptur beobachtet. Der Tod trat zumeist in unmittelbarem Anschlusse an die Ruptur in kürzester Frist ein. Bisweilen zog sich der Eintritt des Todes einige Stunden, sehr selten einen Tag und etwas länger nach der Milzruptur hin. Jedoch sind ganz vereinzelt auch Heilungen von Milzeinrissen beobachtet worden. Es berichtete über je einen solchen Fall Müller-Kalman (Orvosi hetilap, Pest 1876) und W. Kernig in Warschau. Bei der Schwierigkeit der sicheren Diagnose der Milzruptur

muss man freilich derartige Mittheilungen über Spontanheilung von Milzruptur mit einiger Vorsicht aufnehmen. Ob in der Zukunft die chirurgische Behandlung der spontanen Ruptur erkrankter Milzen die Prognose günstiger gestalten wird, muss dahin gestellt bleiben. Man wird von vornherein die Hoffnungen hiefür nicht allzu hoch spannen dürfen. Man muss immer im Auge behalten, dass es sich um Kranke handelt, die schon an schweren Allgemeinaffectionen (Malaria, Typhus) leiden, und die durch jeden schwereren chirurgischen Eingriff doppelt gefährdet werden. Versucht worden ist bisher nur die Exstirpation einer traumatisch zerrissenen Milz.

Eine Statistik über Milzruptur findet sich bei Vincent. Dieselbe bezieht sich auf 100 Fälle von Ruptur, bei denen 76mal sehr beträchtliche Blutungen in die Abdominalhöhle erfolgten. In 52 dieser Fälle war der Tod auf Peritonitis zurückzuführen, 13mal auf Pneumonie und die übrigen auf die Milzruptur und andere gleichzeitig erfolgte innere Verletzungen. Unter 77 derartig (d. h. unter den Erscheinungen der Milzruptur) Verletzten starben 58 innerhalb 2—24 Stunden, wobei 41 die Verletzung höchstens 2 Stunden überlebten, während die übrig bleibenden 19 erst nach einigen Tagen starben. Es bleiben also nur wenige Fälle übrig, bei denen ein operativer Eingriff — eine richtige Diagnose vorausgesetzt — möglich gewesen wäre, da eine grosse Reihe von Fällen hierbei wegen der durch die vorangegangenen Malariaerkrankungen bedingten Kachexie ausscheidet.

Behandlung.

Wie bekannt, zerreissen stark vergrösserte Milzen, deren Gewebe unter starker Spannung steht, sowie schnell entstandene acute Milztumoren aus geringfügigem Anlasse (Stoss, Schlag, Körperbewegung). Man wird daraus die Lehre ziehen, dass man jeden Patienten mit grossem, acutem Milztumor vor jedem, auch noch so geringfügigen Schaden zu bewahren suchen wird.

Niemals tritt dies so prägnant hervor, als bei Kranken mit Malariamilztumoren, bei denen Rupturen schon aus den allergeringsten, kaum vorauszusehenden oder vorauszuahnenden Veranlassungen zu Stande kommen, wie solche beispielsweise bei Streckungen des Körpers im Bett, Lageveränderungen von der einen Seite auf die andere, ja durch einfaches Aufrichten behufs Nahrungsaufnahme beobachtet worden sind.

Da es sich um bettlägerige Kranke handelt, wird es darauf ankommen, das Wartepersonal im Hospital oder in der Familie über die besondere Gefahr zu unterrichten. Aber auch für den Arzt ergibt sich eine sehr beherzigenswerthe Regel. Er nehme die Untersuchung einer solchen Milz, sowohl die perkutorische wie die palpatorische, auf das

Behutsamste vor und vermeide allzuhäufige Wiederholung der Untersuchung. Ist Ruptur erfolgt, so applicire man sofort eine Eisblase auf die Milzgegend. Unmittelbar darauf kann man Eingiessungen von Eiswasser in das Rectum folgen lassen (Mosler). Man giesst mittelst Darmschlauches und Trichters in das Colon während der Rückenlage des Patienten einige Liter Eiswasser ein. Mosler hatte im Sinne, dadurch zugleich von unten eine Compression auf die Milz auszuüben. In Frage kommt weiterhin zur Bekämpfung der Blutung die Einspritzung von Ergotin unter die Haut, und zur Bekämpfung des Schmerzes die subcutane Anwendung des Morphins oder die Darreichung von Opium in nicht zu kleinen Dosen. Uebrig bleibt noch der Versuch, den Collaps zu beseitigen. Darauf hin zielt die Verabreichung von erregenden und belebenden Mitteln: Wein, Aether, Campher, Moschus und die Einwickelung und Hochlagerung der Extremitäten. Vorgeschlagen ist auch (Ledderhose), es unter Umständen mit der Transfusion zu versuchen. Riegner hatte in seinem Falle damit Erfolg.

Die chirurgische Behandlung der Milzrupturen durch Exstirpation des Organes hat Nussbaum zuerst zur Discussion gestellt. Er sagt in seiner Monographie über die Verletzungen des Unterleibes: »Ist der Zustand so desperat, die Blutung so vehement, dass wir durch Compression an die Möglichkeit einer Rettung nicht denken können, so fragt es sich, ob die äusseren Verhältnisse und der Verstand der Umgebung nicht das Aeusserste zu versuchen erlauben, ob wir nicht versuchen sollen, die gegenwärtig in ihren Gefahren so sehr herabgesetzte Laparotomie zu machen, die Gerinnsel herauszuwaschen, die Gefässe der Milz zu unterbinden und die Milz wegzunehmen.

Es wird sich selten treffen, dass ein Operateur mit dem antiseptischen Apparat sofort zur Stelle ist, wenn eine solche Ruptur mit Blutung das Leben rasch bedroht, aber die Frage muss doch ventilirt werden, ob man unter den gegebenen Verhältnissen dem sicheren Untergange zuschauen soll, oder die Milzexstirpation machen darf? Wenn eine gänzliche Aussichtslosigkeit vorhanden ist, den Kranken ohne Milzexstirpation zu retten, so glaube ich, darf an diesen letzten Versuch gedacht werden.« Die Anregung Nussbaum's hat sich O. Riegner (Berliner klinische Wochenschrift. 1893, Nr. 8) zu eigen gemacht. Er exstirpirte eine in Folge Traumas rupturirte, bis dahin gesunde Milz bei einem 14jährigen Arbeitsburschen. Die Diagnose lautete: Ruptur der Leber oder der Milz. Riegner beschreibt den Gang der Operation und den Befund bei dem Verletzten, wie folgt: »Unter aseptischen Cautelen (operirt wurde am Morgen nach dem Unfalle, Sturz vom Baugerüste, der Abends statthatte) wird der Bauch in der Mittellinie durch grossen Schnitt eröffnet. Es stürzen sofort etwa $1\frac{1}{2}$ l dünnflüssigen, lackfarbenen Blutes hervor.

Dadurch wird die Uebersicht trotz raschen Auftupfens mit sterilen Compressen sehr erschwert, doch scheint es, als ob das Blut mehr vom rechten Hypochondrium her unter der Leber hervorsickert. Daher langer Querschnitt nach rechts unter dem Rippenbogen. Hinter der Leber finden sich reichlich Blutgerinnsel und dünnflüssiges Blut, eine Verletzung an derselben ist indess nicht zu constatiren. Jetzt werden die Därme aus der Bauchhöhle geholt, in Compressen von warmer sterilisirter Kochsalzlösung gepackt und nach rechts hinübergelagert. In der linken Bauchseite sieht man grosse Massen schwammiger Blutgerinnsel, darunter einige als solche deutlich erkennbare Partikelchen der Milz. Zur rascheren Freilegung und Exstirpation der letzteren wird nun auch links oben ein Querschnitt gemacht. Die Milz zeigt sich in der Mitte vollkommen quer durchtrennt. Die untere Hälfte liegt ohne Zusammenhang mit der oberen und mit den Gefässen frei in der Bauchhöhle und wird ohne Weiteres entfernt. Die obere Hälfte hängt noch zum Theile an dem Ligamentum phrenicolienale und den nicht durchrissenen Hilusgefässen und wird nach Unterbindung der letzteren herausgeholt. Weder aus der Milzwunde, noch aus den rupturirten Gefässen schien es im Momente der Freilegung mehr zu bluten. Alle noch sichtbaren zum Theile gequetschten Gefässlumina werden sorgfälig ligirt. Eine schnelle Durchmusterung der anderen Bauchorgane ergibt deren Intactheit. Auch das Peritoneum parietale ist überall glatt und glänzend. Nach möglichst rascher Entfernung der Blutgerinnsel und Reposition der Därme werden sämmtliche Bauchschnitte durch einfache Naht vollkommen geschlossen, und ein comprimirender Verband angelegt. Inzwischen waren an beiden Armen und Oberschenkeln je 300 g 0·6%iger Kochsalzlösung subcutan infundirt worden. Am fünften Tage nach der Operation zeigen sich die ersten Zeichen beginnender Gangrän der linken unteren Extremität. Man verfährt zunächst abwartend. Nach nicht ganz vier Wochen nach der ersten Operation wird der linke Oberschenkel nach Gritti amputirt. Nach weiterer dreiwöchentlicher Behandlung trat volle Genesung ein.«

In dem Riegner'schen Fall lagen die Verhältnisse insofern ungewöhnlich günstig, als es sich um die traumatische Ruptur einer ganz gesunden Milz handelte. Anders gestaltet sich die Situation, wenn es sich um die Ruptur schwer erkrankter, sehr weicher und in ihrem Zusammenhang schon sehr gelockerter Milzen handelt. Bedenkt man, sagt Ledderhose, dass es sich in einem Theil der Fälle um Typhus- — oder Recurrenskranke und — Reconvalescenten handelt, bei denen alle den Bauchraum betreffende operative Eingriffe, wie man von bezüglichen Versuchen bei Perforationsperitonitis her weiss, besonders gefährlich sind, dass ferner ein anderer Theil der Patienten an schweren Malariaformen leidet, dass bei diesen die Milz stark vergrössert, häufig verwachsen ist,

und dass auch nicht selten erhebliche Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes bestehen, so scheint von vornherein die Aussicht sehr gering, durch Laparotomie und Milzexstirpation die unheilvollen Folgen der Milzruptur zu verhüten. Immerhin ist es denkbar, dass bei nicht zu sehr geschwächtem Kräftezustand und bei relativ geringgradigen Veränderungen der Milz selbst dieses Verfahren einmal gelegentlich einen günstigen Heilerfolg herbeiführen könnte. Schönborn formulirt seine Stellung zu der allgemeinen Frage einer Splenektomie bei Malaria in folgenden Satz: »Bei grossen durch Malaria bedingten Milztumoren, welche jeder internen Behandlung trotzen und dem Kranken schwere Beschwerden machen, soll die Splenektomie nur dann versucht werden, wenn das Allgemeinbefinden des Kranken ein relativ gutes ist, wenn keine ausgesprochene Malariakachexie, Malariaanämie und Melanämie bei ihm besteht.«

Ich glaube, hieraus weiter den Schluss ziehen zu dürfen, dass er principiell die Splenektomie bei Rupturen von Malariamilzen nicht widerrathet. Die Hoffnung Ledderhose's, welche er in dem citirten Schlusssatz ausspricht, dass in solchen Fällen die Splenektomie gelegentlich einen günstigen Heilerfolg herbeiführen könnte, hat sich seitdem in der That verwirklicht. Vincent hat in einem Fall von Ruptur einer grossen Malariamilz die in Frage stehende Operation mit günstigem Erfolg ausgeführt.

Ein 37jähriger Mann, der an einer Malariamilz litt, zog sich eine Ruptur derselben dadurch zu, dass er auf einen Baumstamm fiel. Es traten die Zeichen einer inneren Blutung und heftiger Schmerz in der Milzgegend auf. Sehr bald machten sich auch die Symptome eines grossen Blutergusses in die Abdominalhöhle und in die linke Pleurahöhle mit Compression der gleichseitigen Lunge kenntlich. Es wurde die Laparotomie ausgeführt, und 2—3 l flüssigen und geronnenen Blutes aus einer grossen Höhle unterhalb des Zwerchfells auf der linken Seite entleert. Nach Auswaschung der Bauchhöhle wurde drainirt. Es erfolgte völlige Heilung.

Derselbe Autor theilt noch einen zweiten derartigen Fall mit, der jedoch sehr unklar erscheint. Es betraf dieser eine 28jährige Frau mit kolossaler, bis weit ins Becken und in den Douglas'schen Raum hineinreichender Malariamilz, welche als Ovarialcyste imponirte. Es wurde die Laparotomie ausgeführt. Bei dem Versuch, die Adhäsionen zu lösen, riss die Geschwulst weit ein. Die Exstirpation unterblieb. Tamponade und Schliessung der Bauchwunde. Es trat Heilung und Rückbildung der Geschwulst bis auf einen eigrossen Rest ein.

Anhang.

(Casuistik.)

Von anderen Allgemeinerkrankungen, die mit Milzschwellung verbunden sind, sind ausser der Malaria besonders noch Typhus, Typhoid, Hämophilie und Anämie für die Frage von der Milzruptur wichtig. Zerreissungen der Typhusmilz hat Rokitansky besonders bei solchen Fällen beschrieben, in denen die Schwellung schnell über das Maximum anstieg. Neuere Nachrichten über geborstene Typhusmilzen liegen von Chrostowski in Warschau (1885 in der Denkschrift für Hoyer) vor. In einem seiner Fälle kam die Ruptur dadurch zu Stande, dass der Typhuskranke aus dem Bett fiel. Es fanden sich beträchtliche Blutungen im Milzparenchym und Zerreissung der Milzkapsel vor. In einem anderen Chrostowski'schen Falle trat die Berstung der Typhusmilz ohne irgend einen besonderen accessorischen schädigenden Umstand ein. Der Vorgang endete mit plötzlichem Tode. Einen interessanten Fall von Milzruptur im Verlaufe von Typhoid bei einem 10jährigen Knaben berichtet Wittmann (Jahrbuch für Kinderheilkunde, Bd. IX). Klinisch war der Fall durch Blutungen aus dem Munde und besonders aus dem Mastdarm, darauffolgendes Sinken der Körperwärme, Auftreten fadenförmigen Pulses und plötzlichen tödtlichen Collaps gekennzeichnet. Die Section ergab folgenden Befund: Im Magen, dessen Schleimhaut nadelstichgrosse, rothrandige Substanzverluste zeigt, findet sich eine bedeutende Menge einer kaffeesatzartigen Flüssigkeit, wovon der Fundus blutig imbibirt erscheint. Im Darme ist ebenfalls eine theerartige Flüssigkeit in grossen Massen angehäuft. Es findet sich markige Infiltration der Plaques, die an der Spitze zum Theil ulcerirt sind. An Stelle einiger Plaques finden sich Substanzverluste bis zu Haselnussgrösse. Die Mesenterialdrüsen sind erbsen- bis walnussgross, markig infiltrirt. Die Leber ist blass. Die Milz um das Vierfache vergrössert, blass, weich, am äusseren Rande derselben ein bis auf Zolltiefe in das Gewebe dringender, $2^1/_2$ Zoll langer Riss, der an der Milzpforte beginnend gegen den äusseren Rand zuläuft und an der oberen Fläche der Milz $^1/_2$ Zoll vom äusseren Rande endet. Einen Zoll von diesem entfernt findet sich ein zweiter, gegen die untere Spitze der Milz gerichteter Riss, der, mit jenem verbunden, an der Pforte beginnt und gegen den äusseren Rand verlaufend, $^1/_4$ Zoll von demselben, an der unteren Fläche der Milz endet.

Ruptur der um das Doppelte vergrösserten Milz eines Bluters beschreibt Russ (Med. Times 1868). Die Milz lag auf dem Musculus iliacus in der Fossa iliaca. Sie war weich, von ganz dunkler Farbe und zeigte am inneren Rande mehrere Rupturstellen. — Beobachtet ist auch Ruptur der Milz bei Anämischen; in einem Falle nach nur vierzehn-

tägiger Krankheit, deren Zeichen ausser Kräfteverfall hauptsächlich Epistaxis war.

Aufrecht (Virchow's Archiv) beobachtete Ruptur der Milz bei Miliartuberculose der Bauchorgane.

Prädisponirt zur Ruptur sind ganz besonders solche Milzen, in denen Infarcte zu Stande gekommen sind.

Mehrfach beobachtet ist Ruptur der Milz bei Graviden und Wöchnerinnen kurz nach der Geburt (Simpson, Wilson, Sidey). Simpson macht für den Vorgang einen von der Gravidität abhängigen Zustand der Milz verantwortlich. Während der Schwangerschaft komme es zur Steigerung der Leukocyten in der Milz. Das Organ werde dadurch voluminöser und weniger resistent. In anderen inter partum beobbachteten Fällen von Milzrupturen bestanden Malariamilztumoren. Die körperliche Bewegung vor und während der Geburt löste den Riss der zur Ruptur schon prädisponirten Milz aus. Besondere Gefahr sollen hiebei die unwillkürlichen Streckungen des Oberkörpers verursachen. — Von besonderem Interesse ist der Cohnheim'sche Fall (Virchow's Archiv, Bd. XXXVII) von Tod durch Berstung von Varicen der Milz. Die Section des Falles, bei dem intra vitam vermuthungsweise »innere Verblutung« diagnosticirt worden war, ergab Folgendes: »In der Bauchhöhle fand sich frei fast 1 l einer blutigen Flüssigkeit und grosse Massen eines weichen gut geronnenen Cruors; am reichlichsten waren letztere im linken Hypochondrium angehäuft, so dass man auch über die Quelle der Blutung nicht lange im Zweifel bleiben konnte. Die Milz nämlich, vollständig in diese Cruormassen eingebettet, war erheblich vergrössert, 6 Zoll lang, 5 Zoll breit und in der grössten Dicke bis 2 Zoll messend; ihre Oberfläche ist uneben, indem die Kapsel durch zahlreiche rundlich buckelartige Erhebungen hervorgetrieben wird, welche sich durch schwarzblaue Farbe und durch eine weichere fast fluctuirende Consistenz von der übrigen Oberfläche abheben, und mitten in einem dieser Buckel, in der Nähe des oberen Endes der Milz befindet sich ein unregelmässiger, ungefähr $^3/_4$ Zoll langer, leicht klaffender Riss, der durch lockere Cruormassen ausgefüllt ist. Auf dem Durchschnitte zeigt sich alsdann das Innere des Organs eingenommen von einem System unregelmässig gestalteter, buchtiger Höhlen, die ihrerseits mit geronnenem Blute gefüllt sind. Die grösste dieser Höhlen, die einem Gänseei an Umfang kaum nachsteht, liegt in den centralen Theilen der Milz; dieselbe sendet aber Ausläufer hinauf bis zum oberen hinteren Rande, und es ist einer derselben, der durch den eben erwähnten Riss eröffnet ist. Nach der Entfernung der Inhaltsmassen tritt sehr evident der buchtige Habitus der Höhle hervor, bedingt durch zahlreiche leistenartige Vorsprünge der Wandung, letztere selbst ist fast überall ganz glatt und beinahe spiegelnd.

von röthlich weisser Farbe, ähnlich der Wand der Hohlvenen, nur in dem gegen das obere Ende der Milz hinaufreichenden Abschnitt der Höhle gelingt es nicht, die glatte Wandung continuirlich zu verfolgen, sondern hier grenzen mehrfach die lockeren Blutgerinnsel lediglich an zerrissene und zerfetzte Milzpulpa. Weiterhin ist das ganze übrige Parenchym der Milz noch durchsetzt von zahlreichen Höhlen, die zwar kleiner, sonst aber der grossen centralen ganz analog sind, von Erbsengrösse bis zu der einer Walnuss. Die Höhlen stehen aufs Vielfältigste in Communication, theils mit der grösseren centralen Höhle, theils untereinander.«

Die Splenektomie.

Wir verstehen unter Splenektomie die Totalexstirpation der gesunden oder erkrankten Milz, unter Resection die partielle Exstirpation derselben. Diese Operationen sind bisher aus zweierlei Gründen gemacht worden, einmal wegen krankhafter Veränderungen und dann wegen Verletzungen derselben. Ich werde bei der folgenden Besprechung von letzteren ganz absehen und mich lediglich mit den ersteren beschäftigen.

Die Frage, ob die Splenektomie als Operation überhaupt berechtigt ist, hat zur Voraussetzung, dass man sich darüber vergewissert, ob die Milz zu den lebenswichtigen Organen gehört, und ob ein Mensch ohne Milz leben kann. Zuerst gaben in dieser Frage Thierversuche einen Fingerzeig für den Ausfall der Antwort ab. Diese Versuche wurden eigentlich zu einem andern Zwecke unternommen. Es handelte sich darum, über die räthselhafte Function der Milz Näheres zu erfahren. Historisch sind unter anderen A. Bardeleben's Versuche von 1841. Man studirte die Veränderungen, welche die Ausschaltung der Milz mit sich führt. Dabei zeigte es sich zugleich, dass die Milzexstirpation von den Thieren ertragen wird. Auf die Exstirpation erfolgen aber Veränderungen des Blutes und der Lymphdrüsen. Zesas beobachtete Vergrösserungen der Mesenterialdrüsen und Winogradoff Volumsvermehrung aller Drüsen, vornehmlich der Drüsen am Halse und der Mesenterialdrüsen. Die Veränderung des Blutes besteht in einer Vermehrung der weissen Blutkörperchen, mit der sich oft eine Verminderung der rothen verbindet. Die Störung ist nur eine zeitweilige nnd vorübergehende. Zuletzt hat Vulpius die Erscheinungen nach Milzexstirpation experimentell mit besonderer Berücksichtigung der klinischen Beobachtungen studirt. Er fasst das Ergebniss seiner Beobachtungen dahin zusammen:

1. Die Milzexstirpation bedingt eine vorübergehende Abnahme der rothen, Zunahme der weissen Blutkörperchen;

2. die Schilddrüse ist kein vicariirendes Organ;

3. die Lymphdrüsen und das Knochenmark zeigen nach Milzverlust eine erhöhte blutbildende Thätigkeit;

4. die Blutregeneration nach Blutverlusten ist bei entmilzten Individuen vielleicht verlangsamt.

Eine Veränderung ist durch Thierversuche auch im Hämoglobingehalte des Blutes festgestellt. Der Hämoglobingehalt nimmt ab.

Sicher ist, dass Thiere die Exstirpation der Milz ohne dauernden Schaden überstehen. Dürfen die Erfahrungen an Thieren ohne Weiteres auf die Erscheinungen gleicher Art am Menschen übertragen werden? Durchaus nicht ohne Vorbehalt, was die Milzexstirpation angeht. Der Mensch reagirt nach allen bisherigen Erfahrungen viel feiner auf die Milzexstirpation, als die Versuchsthiere. Bei diesem Vergleiche ist, was hier besonders gesagt sei!, Eines berücksichtigt. In Vergleich gestellt wird zu dem Thierversuche nur die Exstirpation gesunder Milzen beim Menschen. Bis zu einem gewissen Grade entsprechen diese Veränderungen denen, die man an Thieren beobachtet. Man sieht Vermehrung der weissen Blutkörperchen und Verminderung der rothen neben Rückgang des Hämoglobingehaltes des Blutes. Als einen allgemeinen Ausdruck dieser Störungen sind Leukocytose, die hochgradige Blässe und die Abmagerung mit ihren Begleiterscheinungen zu betrachten. Dazu gesellen sich aber noch nach einzelnen Beobachtungen beim Menschen weitere krankhafte Veränderungen. Credé beobachtete bei seinem wegen einer grossen Cyste splenektomirten Patienten 4 Monate nach der Operation, abgesehen von Blutveränderungen, Erscheinungen, die an Myxödem erinnerten: eigenthümlich lederartige Beschaffenheit der Haut, so dass erst nach fast $^1/_2$ cm tiefen Einschnitten in dieselbe Tröpfchen von Blut hervorquollen, eine deutlich sichtbare teigige Anschwellung der ganzen Schilddrüse, die mit Schwankungen fast 4 Monate lang bestehen blieb und erst nach und nach bei zunehmender allgemeiner Kräftigung schwand. Anzuschliessen sind hier die Mittheilungen Ceci's. Dieser sah nach Milzexstirpation Schwellung der Schilddrüse mit Fieber, Abmagerung und hochgradige Hypertrophie der Tonsillen.

Ueber die Veränderungen des Blutes beim Menschen nach Milzexstirpation hat Lennander eingehende Untersuchungen angestellt. Es handelte sich um eine 28jährige Frau mit beträchtlich vergrösserter Milz. »Die vordere Percussionslinie reichte bis zur Parasternallinie, der untere Rand bis zum Planum inter cristas ilei. Die Milz war deutlich palpabel. Ihr vorderer (medialer) Rand konnte bis über die Mittellinie nach rechts verfolgt werden. Sie konnte auch nach aussen gestülpt werden, so dass

man die mediale vordere Fläche der Milz fühlen konnte.« Die Ursache der Milzvergrösserung war nicht zu eruiren; möglicherweise war Intermittens vorausgegangen. Anatomisch handelte es sich um ein »Splenadenom«.

Vor der Milzexstirpation ergab die Blutuntersuchung folgendes Resultat: Die Blutkörperchen zeigten ein normales Aussehen, keine Poikilo- oder Mikrocyten. Die Zahl der rothen Blutkörperchen betrug 4.600.000 pro Cubikmillimeter, die der weissen 14.000 pro Cubikmillimeter (1 : 319). Hämoglobingehalt mit Fleischl's Hämometer gemessen 50% Hämoglobin.

Die Exstirpation der Milz wurde am 26. September ausgeführt. Die spätere Prüfung des Blutes ergab folgende Zahlen:

In 1 mm³ Blut waren:

				weisse Blutkörperchen	rothe Blutkörperchen	Verhältniss der weissen zu den rothen Blutkörperchen
am	5.	October	1895	13.000	3,200.000	1 : 246
»	7.	»	1895	15.000	4,800.000	1 : 320
»	17.	»	1895	14.000	4,900.000	1 : 350
»	21.	»	1895	14.000	4,700.000	1 : 336
»	24.	»	1895	13.000	4,100.000	1 : 315
»	28.	»	1895	14.000	5,100.000	1 : 364
»	16.	November	1895	14.000	4,500.000	1 : 322
»	3.	Februar	1896	—	4,200.000	normal
»	9.	März	1896	keine Angabe	4,700.000	—

Demnach bot das Verhältniss der Zahl der weissen Blutkörperchen zu derjenigen der rothen in keiner Weise etwas Bemerkenswerthes. Auch das Aussehen der Blutkörperchen war das gewöhnliche.

Der Hämoglobingehalt, mit dem Fleischl'schen Hämometer bestimmt, betrug:

Am 20. October 1895 70%.

Am 29. October 1895 65%. (Am selben Tage hatte sich eine grössere [luetische?] Unterschenkelwunde der Patientin in Folge von tiefen Scarificationen in $1/2$—1 cm² grosse Vierecke getheilt.)

Am 4. November 1895 65%. (Patientin litt seit einigen Tagen an Diarrhöe.)

Am 11. November 1895 67%.

Am 16. November 1895 66%. (Nach Correction auf Grund der Dehio'schen und Tomberg'schen Tabellen 68·8%.)

Am 24. November 1895 ungefähr ebenso.

Am 3. Februar 1896 65%.

Am 8. März ungefähr 80%.

Am 10. März 80%. Tag der Entlassung.

Bei einem von Burckhardt wegen lienaler Leukämie operirten Patienten bestand vor der Operation der folgende Blutbefund: Mit dem Thoma'schen Apparat bestimmt, ergab sich ein Verhältniss der weissen zu den rothen Blutkörperchen von 1:105; die Zahl der rothen Blutkörperchen in einem Cubikcentimeter betrug 4.500.000; die grossen Leukocyten waren weit vorwiegend. Die Zahl der weissen Blutkörperchen nahm nach der Milzexstirpation zu. Acht Wochen nach der Operation betrug das Verhältniss der weissen zu den rothen Blutkörperchen 1:80. im achten Monat nach der Operation 1:50.

In einem anderen Falle desselben Autors, bei welchem eine lienale Pseudoleukämie vorlag, betrug das Verhältniss der weissen zu den rothen Blutkörperchen = 1:200. Dasselbe änderte sich nach der Exstirpation der Milz nicht.

Tizzoni machte eine Splenektomie wegen eines sehr grossen Tumors (Splenitis interstitialis). Vor der Operation betrug das Verhältniss der Leuko- zu den Erythrocyten = 1:50, der Hämoglobingehalt 82%. Nach der Operation betrug ersteres 1:583, der Hämoglobingehalt 83%. Bei einer späteren Untersuchung ergab das Verhältniss der weissen zu den rothen Blutkörperchen 1:455, der Hämoglobingehalt 94%.

Montenovesi splenektomirte wegen einer sehr grossen Malariamilz. Nach der Operation verschwand die vorher beträchtliche Leukocytose.

In zwei Fällen von Tricomi, in welchen wegen beweglichen Malariatumors, respective einfacher Hyperplasie, die Operation ausgeführt wurde, betrug das Verhältniss der Blutkörperchen nach der Operation 1:350, beziehungsweise 1:436 und später 1:520. In beiden Fällen trat Heilung ein.

Genauere Angaben finden wir in zwei Fällen von Vulpius.

Der erste betraf einen 24jährigen Mann, bei welchem die Laparosplenektomie wegen idiopathischer Milzhypertrophie ausgeführt wurde.

Datum	Zahl der rothen Blutkörperchen	Zahl der weissen Blutkörperchen	Verhältnisszahl	Hämoglobingehalt
22. Juli 1889 . . .	4.470.000	8—10.000	1:447:559	56%
26. » 1889 . . .	4,570.000	8.000	1:572	63%
27. Tag der Operation	—	—	—	—
28. Juli 1889 . . .	4,970.000	30.000	1:166	64%
29. » 1889 . . .	4,320.000	70.000	1:62	67%
1. August 1889 . .	5,180.000	60—70.000	1:74—86	77%
10. September 1889 .	4.800.000	15—20.000	1:240—320	66%
16. December 1889 .	4,353.000	11.700	1:372	85%
25. Juni 1893 . . .	3,300.000	11.000	1:300	85%

Der zweite Fall betraf eine 42jährige Arbeitersfrau, welche wegen Milznekrose (in Folge von Vereiterung) splenektomirt wurde, und zwar am 3. März 1893.

Die Blutverhältnisse gestalteten sich nach der Operation folgendermassen:

Datum	Zahl der rothen Blutkörperchen	Zahl der Leukocyten	Verhältnisszahl	Hämoglobingehalt
4. März 1893 . . .	4,000.000	40.000	1:100	—
20. » 1893 . . .	3,200.000	53.300	1:60	65%
11. April 1893 . . .	3,200.000	53.000	1:60	65%
5. Mai 1893	4,000.000	32.000	1:125	85%
11. Juli 1893	4,000.000	12.200	1:328	83%
22. October 1893 . . .	4,500.000	13.800	1:326	80%

Nach diesen und den übrigen Erfahrungen muss man die Milzexstirpation an sich zu den berechtigten Operationen zählen. Die Frage aber ist: Unter welchen Bedingungen ist die Operation gestattet, oder mit anderen Worten: innerhalb welcher Grenzen ist sie überhaupt lohnend, und wann verspricht sie solche Vortheile, dass sie die Gefahren, die naturgemäss mit ihr verbunden sind, überbietet?

Unter den Gefahren, von denen die Operation begleitet ist, steht obenan die Blutung. Die chronischen Milztumoren gehen sehr oft umfangreiche Adhäsionen mit ihrer Umgebung ein. Die Lostrennung dieser Adhäsionen setzt oft ausgedehnte Flächenblutungen. Dazu kommt die Möglichkeit einer grösseren Blutung aus den Milzgefässen und dem sie umschliessenden Ligamentum gastrolienale. Sehr zu fürchten sind hier die Nachblutungen. Zieht man die Milz möglichst weit aus der Operationswunde heraus, so wird der Milzstiel beträchtlich gedehnt. Dabei verengen sich die Gefässe in ihrer Lichtung und werden zum Theile sogar verschlossen. Unterbindet man den Stiel, durchschneidet und versenkt ihn dann, so ändert sich nach Aufhören der Zugwirkung die Lichtung der Gefässe. Sie füllen sich stärker, und die Ligatur ist dem vermehrten Anprall nicht gewachsen und wird gesprengt. Oder aber kleinere Gefässe sind bei der Absuchung des Operationsfeldes zum Zwecke der Unterbindung blutender Gefässe übersehen worden, weil in Folge der Verengerung aus ihnen eine Blutung nicht stattfand. Nach der Versenkung des Stieles erweitert sich die Gefässöffnung, und es kommt unter Umständen zu unerwarteten Blutungen in die Bauchhöhle. Tödtliche Blutungen in Folge nicht hinreichend ausgiebiger oder nicht genug widerstandsfähiger Gefässunterbindung bei Milzexstirpation erlebten Knechler, Spencer Wells, Bonora.

Zu beachten sind weiterhin in Hinsicht auf die Milzexstirpation Alterationen anderer Gefässe ausser den Milzgefässen innerhalb des Abdomens. Die Bildung eines grösseren Milztumors im Bauchraume führt eine sehr durchgreifende Veränderung der normalen Lage der Bauchorgane zu einander herbei. Die beweglichen Organe werden verschoben, diese und zum Theil die weniger verschieblichen überlagert. Dabei kommt zweierlei zu Stande: Einmal eine Zerrung einzelner Gefässe, ausserdem aber übt der Milztumor vermöge seiner Schwere einen Druck auf die Gefässe aus. In Folge der Verschiebung der Eingeweide kommt es unter Umständen zu Knickungen und abnormen Verbiegungen der Gefässe. Diese, der Zug und der Druck vereinigen sich, um, namentlich wenn die Zustände, wie es bei chronischen Tumoren die Regel ist, lange andauern, die Textur der Blutgefässe zu verändern. Diese werden an einzelnen Stellen mürbe und deshalb leicht brüchig. Nach der Ausschälung des Milztumors und der damit verbundenen Druckveränderung im Abdomen erfährt aber auch die Blutcirculation daselbst eine Veränderung. Werden die krankhaft veränderten Partien der Gefässwand jetzt stärker in Anspruch genommen, so bersten sie, und die Folge davon sind Blutungen.

Bei der Abwägung des voraussichtlichen Blutverlustes, den die Milzexstirpation für den Organismus bedingt, ist schliesslich auch der Blutgehalt der zu exstirpirenden Milz in Rechnung zu stellen. Péan schätzt den Blutgehalt einer Milzgeschwulst von 7—8 kg Gewicht auf 2 kg. Diese Schätzung ist nach gelegentlichen Angaben, die sich in der Literatur finden, wobei man die exstirpirte Milz bluthältig und blutleer gewogen hatte, viel zu niedrig ausgefallen. Naturgemäss wird es von der Art der pathologischen Veränderung abhängen, wie blutreich ein Milztumor ist. Während z. B. ein leukämischer Tumor verhältnissmässig blutarm ist, enthält eine einfach hyperplastische Milz so viel Blut, dass nach ihrer Entblutung nur ein schwammartiges Gewebe übrig bleibt. In noch viel höherem Grade gilt dies von der Stauungsmilz. Der plötzliche Verlust einer so beträchtlichen Blutmenge ist an sich nicht ohne Bedeutung. In Betracht zu ziehen ist auch noch eine andere, gleichzeitige Wirkung der Milzexstirpation. Die Aenderung der statischen Verhältnisse in der Bauchhöhle, die durch die Entfernung eines grossen Milztumors entsteht, wirkt bisweilen shockartig (Adelmann). Ein Analogon zu diesem Vorgang bildet das Vorkommen plötzlicher Todesfälle nach allzu schneller Entleerung grosser Mengen ascitischer Flüssigkeit.

Was die specielle Indication für die Splenektomie anbetrifft, so unterscheidet man zweckmässig die Indication bei Milztumoren, die der Ausdruck einer Allgemeinerkrankung des Organismus sind, und diejenigen Milzerkrankungen, die wesentlich localer Natur sind und im einzelnen

Falle die Erörterung veranlassen können, ob eine Milzexstirpation überhaupt, oder nicht vielmehr eine andere, weniger eingreifende Operation, und eventuell welche, angebracht ist. Zuerst sei die Exstirpation leukämischer Milzen besprochen, weil hier die Entscheidung am leichtesten zu treffen ist. Es liegen eine ganze Reihe von Mittheilungen über die Exstirpation leukämischer Milzen vor, die ein Urtheil über den Erfolg dieses Eingriffes zulassen. Von vornherein ist zu erwägen, dass die Milzexstirpation nur ein bei der Leukämie ergriffenes Organ des Gesammtorganismus ausschaltet. Dass in einem bestimmten Falle von Leukämie die Milz allein ergriffen ist, lässt sich klinisch nicht sicher nachweisen. Die Regel ist vielmehr nach dem pathologisch-anatomischen Befunde, dass zugleich mit der Milz auch das Knochenmark und die Lymphdrüsen pathologisch verändert sind, nur dass sich diese Mischformen bisweilen intra vitam nicht mit voller Sicherheit als solche bestimmen lassen. Denn wenn einmal die Ueberzeugung oder auch nur die Vermuthung besteht, dass die Leukämie mit einer zwei- oder mehrfachen Organveränderung verbunden ist, wird man schlechterdings nicht an eine Milzexstirpation denken können. Es könnte eingewendet werden, dass doch die Ausschaltung eines Krankheitsherdes aus dem Organismus unmöglich Nutzen bringen könnte. Dagegen ist aber anzuführen, dass bei der Leukämie die Störung im Organismus eine so vielfältige, ja eine ganz allgemeine sei, dass die Milzbeseitigung gar nichts nützen könne. Die Milzexstirpation könne das Fortschreiten der Leukämie weder hemmen, noch einschränken. Für die Ausführung der Milzexstirpation setzt die Leukämie noch eine besondere Gefahr. Leukämiker neigen sehr zu starken Blutungen. Die Lösung der Adhäsionen vor Allem kann starke Blutungen, primäre und secundäre, herbeiführen. Dass im Allgemeinen bei der Milzexstirpation die Gefahr letaler Blutverluste besteht, ist schon angeführt worden: viel grösser, als sonst, ist die Gefahr aber noch bei der Leukämie.

Die Berechtigung solcher Erwägungen hat die praktische Erfahrung durchaus bestätigt, zunächst was die Annahme betrifft, dass die Milzexstirpation den Fortgang der Leukämie nicht beeinflusst. Ein Patient Bardenheuer's starb 13 Tage, ein Kranker H. v. Burckhardt's 8 Monate nach der Operation. In beiden Fällen nahm nach der Operation die Zahl der Leukocyten im Blute beständig zu. In dem wiederholt nach der Operation untersuchten Blute des Bardenheuer'schen Patienten war das Verhältniss der weissen zu den rothen Blutkörperchen = 1 : 7, 1 : 5, 1 : 3.

Ueber das Endergebniss der Milzexstirpation gibt die Vulpius'sche Zusammenstellung aus dem Jahre 1894 Aufschluss. Vulpius hat 28 Laparosplenektomien wegen Leukämie zusammengestellt. Davon gingen 25 unmittelbar im Anschlusse an die Operation letal aus: nämlich 22 in

Folge von Verblutung, 1 an Collaps, 2 an septischer Peritonitis. Einer der Operirten (Bardenheuer's Fall) überlebte die Operation 13 Tage, ein anderer (v. Burckhardt's Fall) 8 Monate. Der übrig bleibende Fall Franzolini's, der zur Besserung geführt haben soll (es bestand angeblich mässige Leukämie und ein kleiner Milztumor), ist nicht einwandsfrei.

Nach diesen Ergebnissen muss man ganz bestimmt verneinen, dass die Exstirpation leukämischer Milztumoren zulässig ist.

Lindfors, welcher im Jahre 1892 die erste Splenektomie in Skandinavien ausgeführt hat, welche überdies noch zur Heilung führte, hat für die Operation bei der Leukämie folgende Normen aufgestellt: »Bei einer leukämischen Blutbeschaffenheit von 1 = 10 und darunter kann man sicher sein, den Patienten durch Blutungen oder Nachblutungen zu verlieren. Bei beginnender Leukämie ist die Exstirpation berechtigt, wenn man glaubt, dass die Krankheit lienaler Natur ist, und der Tumor grosse Beschwerden verursacht. Ob eine Exstirpation eine beginnende lienale Leukämie oder Pseudoleukämie aufzuhalten vermag, darüber liegen abschliessende Erfahrungen noch nicht vor. Sehr grosse Tumoren ergeben sehr schlechte Prognose.«

Nicht ganz so abfällig ist die Frage, ob Malariamilzen unter Umständen zu exstirpiren sind, zu beurtheilen. Auch hier ist an erster Stelle der Allgemeinzustand des Patienten zu berücksichtigen. Wie bei der Leukämie ist der Milztumor auch bei der Malaria nur eines der vielen Zeichen der Gesammtinfection des Organismus. Freilich ist hier der Eingriff, den der Gesammtorganismus erleidet, vergleichsweise nicht so intensiv. Sehr oft aber verursacht die Invasion der Malariaplasmodien eine schwere Blutveränderung. Sehr intensiv kommt diese bei der Malariaform des Schwarzwasserfiebers zum Ausdrucke. Man wird darum die Wahrscheinlichkeit, dass ein Malariakranker die Milzexstirpation übersteht, an sich viel niedriger veranschlagen müssen. Mit der Blutveränderung vergesellschaftet sich aber ein allgemeiner Kräfteverfall. Es kommt zur Malariakachexie. In allen Fällen, in denen sich diese nachweisen lässt (sei es, dass es sich auch nur um leichtere Erscheinungen handelt), ist wenig Aussicht vorhanden, die Milzexstirpation mit Erfolg auszuführen. Es ist vielmehr zu befürchten, dass die Operation in Folge allzu starker Blutungen oder zu geringer Lebenskraft des Patienten alsbald oder kurz nach dem Eingriffe tödtlich endet; dazu kommt, dass Milztumoren von solcher Grösse und Schwere, dass sie dem Patienten unerträgliche Beschwerden verursachen, die ihn dazu bewegen könnten, sich einer lebensgefährlichen Operation zu unterziehen, sich zumeist nur bei veralteten, recidivirenden Fällen von Malaria finden. Bei solchen aber ist gemeinhin der Gesammtorganismus schon schwer ergriffen und stark beeinträchtigt. Die Vulpius'sche Statistik spricht freilich anscheinend

zu Gunsten der Exstirpation von Malariamilztumoren. Vulpius hat in der Literatur 26 Fälle von Splenektomie aufgefunden, in denen Malaria als Ursache der Schwellung nachgewiesen werden konnte; von diesen endeten 11 tödtlich. Das ergibt eine Sterblichkeit von 42·2%. Diese Zahl ist aber nicht ohne Weiteres als beweisend aufzufassen, da wahrscheinlich alle günstig verlaufenden Fälle, aber nur ein Theil der entweder unmittelbar oder eine Zeit lang nach der Operation letal endenden Fälle publicirt worden sind. Man kann daher die beiden Zahlen nicht ohne Weiteres mit einander in Beziehung bringen. Die Frage, ob eine Malariamilz exstirpirt werden darf, ist nicht schlechtweg zu verneinen: es ist aber die Vornahme der Operation sehr streng davon abhängig zu machen, ob sich Zeichen einer Kachexie finden, und welches Resultat die Blutuntersuchung ergibt. Schönborn äussert sich darüber folgendermassen: Bei grossen, durch Malaria bedingten Milztumoren, welche jeder internen Behandlung trotzen und dem Kranken schwere Beschwerden machen, soll die Splenektomie nur dann versucht werden, wenn das Allgemeinbefinden des Kranken ein relativ gutes ist, wenn keine ausgesprochene Malariakachexie, Malariaanämie, Melanämie bei ihm besteht, während er die Splenektomie bei grossen leukämischen Tumoren und bei Stauungsmilzen absolut verwirft.

Dasselbe gilt auch für die amyloide Degeneration. Auch diese beschränkt sich nicht auf die Milz allein. Ausser der Milz sind die Leber, die Nieren und der Darm mit ergriffen. Ueberdies ist die Amyloidentartung in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle auf dem Boden eines schweren Grundleidens erwachsen, das den Gesammtorganismus betrifft. Es ist daher von der Exstirpation einer Amyloidmilz bestimmt nichts für den Patienten zu erhoffen.

Die chronische Stauungsmilz, durch Insufficienz des Herzmuskels, Pfortaderverschluss oder Lebercirrhose hervorgerufen, bildet in dem Gesammtbilde der Erkrankung auch nur eine Theilerscheinung. Das Gesammtleiden wird durch eine etwaige Ausschaltung der Milz nicht beeinflusst. Zudem bietet die Operation keine Aussicht auf Gelingen. Die Kranken dieser Gattung sind wegen des chronischen Verlaufes des Leidens schon sehr heruntergekommen, ehe ihre von dem Milztumor ausgehenden Beschwerden so gross geworden sind, dass sie in eine Operation, wie die Milzexstirpation, einwilligen. Ueberdies wäre der Blutverlust ein sehr beträchtlicher, da kein Milztumor blutreicher ist, als gerade die Stauungsmilz. Die Nutzlosigkeit und Gefahr der Milzexstirpation bei Stauungsmilz erweist der letale Ausgang der drei hiebei von Quittenbaum, H. Fischer und Le Bec ausgeführten Splenektomien.

Die Frage der Splenektomie bei Carcinom der Milz ist leicht zu erledigen. Authentische Nachrichten über alleinige Krebserkrankung der

Milz liegen nicht vor. Man wird darnach gar nicht vor die Entscheidung gestellt. Sonst aber findet sich Krebs der Milz bei Kranken, die an Krebs anderer Organe des Abdomens leiden, insbesondere an Magen- und Darmkrebs. Bei secundärem Krebs der Milz verbietet sich ein Eingriff ganz von selbst.

Dasselbe gilt vom secundären Sarkom der Milz. Primäre Sarkome der Milz sind aber überaus selten. Der Mittheilungen Weichselbaum's ist schon oben gedacht worden. Ueber zunächst wenigstens erfolgreiche Exstirpation von Lymphosarkom berichten Billroth und Fritsch. Allem Anscheine nach hat die Operation aber schliesslich doch nichts gefruchtet. Es kam zu Recidiven des Sarkoms, denen die Kranken erlagen.

Angezeigt ist unter Umständen die Milzexstirpation bei Milzcysten, Milzechinococcen und bei Milzabscessen. Für die Entscheidung der hier aufzuwerfenden Alternative, ob Incision oder Exstirpation, gilt die von A. v. Bardeleben aufgestellte Regel: »Wenn nicht etwa die Grösse der Geschwulst oder Verwachsungen derselben mit der Bauchwand die Incision bevorzugen lassen, namentlich aber, wenn in einem zweifelhaften Falle nach Durchschneiden der Bauchwand der cystische Tumor sammt der ganzen Milz leicht hervorgezogen werden kann, so würde ich die Exstirpation, also die Splenektomie, vorziehen.«

Am meisten Berechtigung hat die Splenektomie bei der Wandermilz. Vorauszusetzen ist dabei, dass die Wandermilz nur idiopathisch vergrössert ist. Handelt es sich um eine Wandermilz, die in Folge eines Allgemeinleidens eine Vermehrung des Volumens und des Gewichtes erfahren hat und dadurch zum Wandern veranlasst worden ist, z. B. eine wandernde Malariamilz, so müssen die Erwägungen Platz greifen, denen bei der Besprechung der Milzexstirpation bei Allgemeinleiden Ausdruck gegeben worden ist. An die Exstirpation der Milz ist nur bei Wandermilzen von beträchtlicher Grösse, die besonders starke subjective Beschwerden machen, zu denken. Vulpius hat 40 Fälle von Splenektomie wegen wandernder und idiopathisch vergrösserter Milz gesammelt. Von diesen 40 Operirten starben 13. Fast durchweg handelte es sich dabei um Kranke mit ausserordentlich grossen Milztumoren. Mit Vulpius muss man darnach bei der Abwägung der Operation an einer Maximalgrösse für die zu exstirpirenden Tumoren festhalten. Vulpius will nur wandernde Milzen exstirpirt wissen, deren Gewicht man auf weniger als 3000 g schätzt.

In analoger Weise äussert sich Schönborn: »Bei kleinen, nicht mit der Umgebung verwachsenen Wandermilzen ist, wenn dieselben nicht durch eine passende Bandage zurückgehalten, und so die Beschwerden, welche sie verursachen, nicht beseitigt werden können, die Splenopexis nach dem Vorschlage Rydygier's vorzunehmen. Bei grossen Wandermilzen, sowie bei den idiopathischen Hypertrophien der Milz

ist, falls die Beschwerden, welche durch diese Geschwülste bedingt werden, sehr erhebliche sind, und falls die Geschwülste ein Gewicht von circa 3000 g nicht erheblich übersteigen, die Splenektomie zu empfehlen.«

Ledderhose stellt die Indicationen der Splenektomie dahin zusammen:

Die Operation ist als ein durchaus berechtigter Eingriff zu betrachten in Fällen von Vorfall der Milz aus einer äusseren Wunde, von Wandermilz, von Vereiterung, von Cystenbildung, namentlich von Echinococcencysten, wenn Beschwerden oder Gefahren bestehen, die auf andere Weise nicht beseitigt werden können.

Die Splenektomie ist nach den bisherigen Erfahrungen als contraindicirt zu betrachten: bei Leukämie, bei Pseudoleukämie und bei Malariahypertrophie, wenn schwere Veränderungen des Blutes (Anämie, Kachexie, Melanämie) vorhanden sind, ferner bei chronischer Stauungsmilz und amyloider Degeneration. Dagegen erscheint sie berechtigt in Fällen von sogenannter einfacher Hypertrophie, wo weder Veränderungen des Blutes, noch des Allgemeinbefindens oder der übrigen Bauchorgane eine bestimmte ätiologische Erklärung der Volumszunahme gestatten, und ferner bei Intermittensmilz, wenn das Gesammtbefinden und die Zusammensetzung des Blutes nicht in wesentlicher Weise secundär Störungen erlitten haben.

Bevor wir auf die wichtigen physiologischen Verhältnisse der Milzexstirpation zu sprechen kommen, gebe ich noch eine Statistik, welche der Vulpius'schen Arbeit entnommen ist und die Literatur bis zum Jahre 1893 einschliesslich umfasst:

Krankheit	Summe	Heilung	Todesfälle
1. Leukämie	28	3 = 10·7% dauernd nur 1	25 = 89·3%
2. Hypertrophie, Reine, Malaria- und Wandermilz	66	42 = 63·6%	24 = 36·4%
Malariamilz allein	26	15 = 57·7%	11 = 42·2
3. Echinococcus	5	3 = 60	2 = 40
4. Einfache Cysten	4	4 = 100	—
5. Sarkom	4	3 = 75	1 = 25
6. Vereiterung	3	3 = 100	—
7. Stauung	3	—	3 = 100
8. Amyloid	1	—	1 = 100
9. Syphilis	1	1 = 100	—
10. Ruptur	2	—	2 = 100
Summe	117	59 = 50·4%	58 = 49·6%

In den letzten Jahren sind von einigen Chirurgen bei localen Erkrankungen anstatt der Totalexstirpation der Milz nur Resectionen der erkrankten Theile vorgenommen worden, so namentlich von Gussenbauer und Bardenheuer. Letzterer spricht sich dahin aus, dass die Totalexstirpation zwar ihre Berechtigung habe, dass indess, wenn das primäre Leiden mit Erhaltung eines Theiles der Milz zu entfernen ist, diese Operation bei gleicher Wirksamkeit und Gefahrlosigkeit jedenfalls den Vorzug verdiene. Namentlich würde dieselbe bei Cysten aller Art, bei Abscessen und bei begrenzten Tumoren ihre Indication finden. Namentlich stützt sich Bardenheuer dabei auf Versuche, welche unter seiner Leitung über die partielle Resection der grossen Unterleibsdrüsen ausgeführt wurden und das Resultat ergaben, dass grössere Theile der grossen Unterleibsdrüsen mit vollständiger Erhaltung der Functionsfähigkeit des zurückbleibenden Restes entfernt werden können, so dass auch eine compensatorische Hypertrophie der zurückgebliebenen Theile eintritt, der Art, dass bei späterer Besichtigung der resecirten Organe die Resectionsstelle meistens nicht mehr aufzufinden war, es sei denn, dass an dieser Stelle Verwachsungen mit der Umgebung eingetreten waren. Auch Ponfick hat ausgedehnte Leberresectionen ausgeführt, denen sofort nach dem Eingriff eine mächtige Neubildung von Drüsengewebe folgte. Gestützt auf diese Versuche und die Erfahrungen über partielle Nierenexstirpation am Menschen lässt sich, sagt Bardenheuer, wohl die Behauptung rechtfertigen, dass auch die eventuellen Gefahren der totalen Milzexstirpation durch die Resection wesentlich verringert, wenn nicht überhaupt ganz beseitigt werden.

Diese Versuche Bardenheuer's stimmen nicht ganz mit den Ergebnissen von Peyrani überein, der auf Grund seiner Experimente die Regenerationsfähigkeit der Milz von Säugethieren wenigstens abwies. Er exstirpirte bei Meerschweinchen das Organ unvollständig und sah ein Nachwachsen desselben nicht eintreten. Zu analogen Resultaten kam Vulpius fünf Monate nach der Splenektomie bei Kaninchen. Wohl aber finden sich nach den Angaben von Eliasberg in solchen Milzresten auffallend viele kernhaltige rothe Zellen, die auf eine gesteigerte und concentrirte Thätigkeit des verstümmelten Organs hindeuten.

Wir kommen jetzt schliesslich noch zu den wichtigen physiologischen Ergebnissen und Erkenntnissen, welche wir den vielfachen Milzexstirpationen verdanken. Dieselben werden einen umso grösseren Werth beanspruchen dürfen, je mehr es sich dabei um relativ oder absolut gesunde Organe gehandelt hat, welche durch einen unglücklichen traumatischen Zufall zerrissen oder in zwei Theile getrennt waren, deren einer durch die Resection entfernt wurde. In anderen Fällen handelte es sich um die Einlagerung einer Cyste in den unteren oder oberen Abschnitt

des Organs, nach deren Entfernung der übrig bleibende, ganz gesunde Milzabschnitt erhalten werden konnte. Derartige Fälle sind fast physiologischen Experimenten gleich zu erachten, und so verdanken wir dem Zufall eine Reihe von Beobachtungen, wie namentlich die von Credé und Riegner, welche für die physiologische Verwerthung gar nicht schöner und ergiebiger gedacht werden können. Durch eine Häufung der für die wissenschaftliche Verwerthung gar nicht werthvoller sich gestalten könnender Complicationen bildet der Fall von O. Riegner, der besonders interessante Aufschlüsse ergeben hat, geradezu ein Unicum. O. Vulpius, der sich um die Chirurgie und Physiologie der Milz erhebliche Verdienste erworben, hat die Literatur in einer sehr erschöpfenden Weise benutzt und die wesentlichsten Schlüsse daraus gezogen, so dass auf diese Arbeit, welche einen Markstein in der Lehre der Physiologie dieses Organs bildet, ganz besonders verwiesen sei.

Bekanntlich ist jetzt nicht nur durch zahlreiche Thierversuche, sondern auch durch eine ganze Reihe von länger beobachteten Exstirpationsfällen an Menschen, bei denen die nahezu oder ganz gesunde Milz herausgenommen wurde, als sicher erwiesen, dass dieses Organ nicht absolut zur Fortdauer des Lebens nothwendig ist. Ueber die Function der Milz als Blutbereitungsstätte und das vicariirende Eintreten anderer Organe nach Fortfall jener ist man hingegen noch weit entfernt, eine Einigung erzielt zu haben. Eine Neubildung der Milzsubstanz selbst nach Exstirpation grösserer Partien des Organs ist durchaus noch nicht sicher erwiesen, wiewohl sie höchstwahrscheinlich und nach Analogien mit der Leber und Niere kaum ganz abweisbar ist. Indess bedarf es noch des sicheren Beweises hiefür, da, wie wir gesehen haben, die experimentellen Untersuchungen zu ganz entgegengesetzten Resultaten geführt haben. Dagegen geht eine besonders von Neumann und auch von Mosler gestützte Annahme dahin, dass das Knochenmark die Milz vertreten und erhöhte hämatogenetische Eigenschaft gewinnen könne. Es war daher ein ganz besonders glücklicher Zufall vom Standpunkte der physiologischen Erkenntniss aus, dass man Gelegenheit hatte, in dem Riegner'schen Falle vier Wochen nach der Splenektomie auch das Knochenmark des zum Theil entmilzten Patienten direct zu untersuchen, eine Gelegenheit, wie sie vielleicht nach vielen Jahrzehnten in gleicher Weise nicht wiederkehren dürfte. Ponfick fand zunächst bei der mikroskopischen Untersuchung des Knochenmarks des amputirten Beines ausser einer leichten Hyperämie des ganz fettigen Marks keine wesentlichen Veränderungen. Einige Monate später ergab die Untersuchung des gehärteten und zum Theile entkalkten Knochens für das Mark selbst keinen wesentlich abweichenden Befund. Dagegen liess sich an den Balken des knöchernen Gerüstes der Spongiosa nicht verkennen, dass

eine sehr lebhafte Wucherung seitens des Gewebes, besonders seitens der Gefässe des Marks stattgefunden hatte; so stark, dass vielfach Verschmälerungen der Balken und dadurch Lockerung derselben eingetreten war, so dass die Havers'schen Canäle breiter geworden waren. Vor Allem an der Grenze des Intermediärknorpels aber sah man grosse Strecken weit das junge Mark in dessen, bis dahin gefässlose Grundsubstanz vordringen, die Knorpelhöhlen eröffnen und in sie hineinwachsen. Auch hier waren die sonst so geradlinigen Grenzen sehr ungleichartig wellig, so dass der frische und krankhafte, wenngleich reparatorische Charakter überzeugend entgegentrat. Es war somit nicht daran zu zweifeln, dass diese Erscheinungen auf lebhaftere Neubildungsvorgänge im Mark hinwiesen, als sie unter normalen Umständen, selbst unter Berücksichtigung des jugendlichen Alters des Patienten, erwartet werden durften. Denn offenbar waren bereits bedeutende Usuren am Knochen dadurch hervorgerufen worden. Auffallende, der Leukämie ähnliche Veränderungen, wie sie Neumann und Mosler bei entmilzten Thieren beschrieben haben, fanden sich also hier bis vier Wochen nach der Resection nicht vor; doch geht immerhin so viel daraus hervor, dass das Mark am Wiederersatz des Blutverlustes sich betheiligte, indem es an den Reparationsvorgängen nach Ausfall der Milz nachweisbaren Antheil nahm. Indess muss darauf hingewiesen werden, dass der Riegner'sche Patient insofern als physiologisch nicht ganz vollwerthig betrachtet werden darf, weil er durch den Unfall einen enormen Blutverlust erlitten hatte.

Seitdem durch Neumann das Knochenmark als wichtige Bildungsstätte der Erythrocyten erkannt worden war, lag es nahe, dasselbe bei entmilzten Thieren zu prüfen und den Befund zur Erkennung der Milzthätigkeit zu verwerthen. Denn, nehmen beide Organe Antheil an der Hämatogenese, so muss, nach Ausfall der Milz, das Knochenmark gesteigerte Thätigkeit erkennen lassen. Dass freilich beide Organe ohne Störung der Blutbildung fehlen können, bewies später Pouchet durch folgenlose Entmilzung von Fischen, die kein Knochenmark besitzen.

Mosler fand nun bei einem Hund zehn Monate nach der Splenektomie rothes schmieriges Mark, ähnlich dem Befund bei Leukämie, während die Thiere sechs Wochen nach der Operation normales Mark aufwiesen. Aehnliche Zustände wurden von Tizzoni, Winogradoff, Kostjurin und Freiberg beschrieben: functionelle Hyperämie des Markes, erhöhte Thätigkeit im Sinne der Neubildung von Erythrocyten durch Theilung kernhältiger rother Blutkörper.

Eine zweite Hypothese nimmt an, dass die Schilddrüse vicariirend für die exstirpirte Milz eintritt. Diese Annahme, welche Tiedemann 1833 aussprach, scheint durch Bardeleben's Experimente gestützt zu werden, der Hunde und Kaninchen nach Splenektomie und Exstirpation der Schild-

drüse in einer Sitzung regelmässig sterben sah, während ein Hund, dem er beide Organe zu verschiedenen Zeiten exstirpirte, genas. Ebenso genasen drei Hunde, denen er nur die Milz entfernte. Ebenfalls ungünstigen Ausgang erlebte Simon bei Katzen, Zesas bei einem Hunde, dem er Milz und Thyreoidea weggenommen hatte. Der Schlussfolgerung von Zesas, es sei die Schilddrüse das wichtigste Ersatzorgan der Milz, in welchem vielleicht weisse in rothe Elemente umgeformt würden, widersprechen die Ergebuisse von Tauber, welchem es gelang, Thiere ohne diese beiden Organe am Leben zu erhalten, gleichgiltig, ob dieselben auf einmal oder nach einem gewissen Intervalle ausgeschnitten wurden. Gegen die wesentliche Bedeutung der Schilddrüse, respective ihren physiologischen Zusammenhang mit der Milz führte er an, dass dieselbe sehr häufig bei Hausthieren fehle, oder kaum angedeutet sei, so bei zehn unter fünfzehn von ihm operirten Thieren. Ferner zeigten Ughetti und Mattei, dass die Excision der Schilddrüse allein für Hunde stets tödtlich sei, dass am Krankheitsbild die Mitentfernung der Milz keine Aenderung hervorbringe, während Kaninchen beide Organe ohne Schädigung entbehren könnten.

Dass auch für den Menschen der Ausfall der Schilddrüse von schweren Schädigungen gefolgt sein kann, ist eine bekannte Thatsache, dass aber die Milz in die functionelle Lücke im Organismus eintrete, ist nicht beobachtet worden, obwohl Kocher bei einer grossen Reihe von Strumektomien sein Augenmerk auf das Verhalten der Milz richtete.

Hyperplasie der Thyreoidea im Anschluss an Splenektomie ist trotz genauer Beobachtung nur in drei Fällen nachgewiesen worden, am auffälligsten von Credé, bei dessen Patienten vier Wochen nach Exstirpation einer Milzcyste mit relativ noch reichlichem, gesundem Milzgewebe eine deutlich sichtbare, schmerzhafte, teigige Anschwellung der ganzen Schilddrüse eintrat, die in Schwankungen fast vier Monate bestand, um zu einer Zeit zu verschwinden, in der auch die allgemeine Kräftigung so weit vorgeschritten war, dass der Patient wieder seine Profession aufnehmen konnte. Erst als die gleichzeitig vorhandene hochgradige Leukocytose verschwand, ging auch die Strumabildung zurück, nach Vulpius ein klarer Fingerzeig dafür, dass von einer bleibenden vicariirenden Thätigkeit der Thyreoidea nicht die Rede sein kann.

Bei einer von Löhlein wegen einer enormen Wandermilz splenektomirten Frau wurde am zwölften Tage nach der Operation eine wenig schmerzhafte Schwellung der Drüse constatirt, welche die Grösse eines Hühnereies nicht überschritt. Blutveränderung wurde hier nur an einem einzigen (!) Tage aufgefunden. Schliesslich hat Ceci nach seiner Milzexstirpation (wegen hypertrophischer Wandermilz) eine mit Fieber, Abmagerung und gleichzeitig erheblicher Mandelvergrösserung einhergehende Schilddrüsenanschwellung gesehen, die sich auch nach und nach

wieder zurückbildete. Von anderen Seiten (Czerny, Billroth, Albert, Trendelenburg), wo man besonders daraufhin beobachtete, ist indess jede Kropfbildung vermisst worden.

Das seltene Vorkommen einer Schilddrüsenschwellung nach Splenektomie, der zeitliche Verlauf derselben, verglichen mit dem Blutbefund, machen für den Menschen das vicariirende Eintreten dieser Drüse ebenso unwahrscheinlich, als es die Thierexperimente dargethan haben. Vielleicht handelt es sich dabei, wie Vulpius wohl mit Recht annimmt, um Circulationsstörungen, um Stauungen, die in den verschiedensten Organen vorübergehend sich einstellen, in der gefässreichen und an leicht sichtbarer Stelle liegenden Schilddrüse aber besonders auffallen.

Was nun endlich die Annahme einer vicariirenden Rolle der Lymphdrüsen anbetrifft, so hat das Thierexperiment diese Annahme ebensowenig zu stützen vermocht, wie wir es bei der Schilddrüse und dem Knochenmark sahen. Recht erhebliche Schwellungen der mesenterialen und retroperitonealen Lymphdrüsen, wie sie schon von Tiedemann und Gmelin, dann von Mayer, Hyrtl, Domrich, Führer und Ludwig, Eberhard und Gerlach meist an Hunden, ferner von Simon bei Katzen nach Entmilzung beobachtet worden sind, wurden von Schiff als bedeutungslose Reste einer abgelaufenen Peritonitis gedeutet. Auch Mosler konnte sich von einer Drüsenschwellung als constante Folge des Milzverlustes nicht überzeugen, und Pouchet wies die Ansicht, dass die Lymphdrüsen unter Umständen zu Ersatzorganen der Milz würden, in ihrer Allgemeingiltigkeit wenigstens dadurch zurück, dass er Thieren ohne Lymphdrüsen, z. B. Tritonen, die Milz ohne Schaden wegnahm.

Zesas fand bei der Autopsie entmilzter Kaninchen Schwellung und Hyperämie der Bronchial- und Mesenterialdrüsen, Erscheinungen, die acht Tage nach der Operation geringgradig, nach 4 und selbst 17 Wochen noch sehr beträchtlich waren, um erst nach sechs Monaten ziemlich wieder zu verschwinden.

Winogradoff und nach ihm Tizzoni und Gibson untersuchten die diffus geschwollenen, saftig und rothgefärbten Lymphdrüsen milzloser Thiere und fanden in den erweiterten Lymphbahnen zwischen den Follikeln und den Follikularsträngen und in den peripheren Sinus kernhältige rothe Blutkörperchen in etwa gleicher Menge wie im Knochenmark. Auch Kurloff und Grünberg kamen zu der Ueberzeugung, dass die Lymphdrüsen bei eingetretenem Blutkörperchenmangel, insbesondere nach Milzverlust, anschwellen und sich röthen. Massenhaft auftretende Mitosen lassen nach Grünberg's Ansicht die rege Bildung farbloser Blutkörper erkennen und geben vielleicht hiermit die Erklärung für die oft beobachtete Vermehrung dieser Elemente im circulirenden Blut nach Splenektomie.

Bei den von Vulpius operirten Thieren, Kaninchen und Ziegen, war eine Schwellung peripherer Drüsen zu keiner Zeit vorhanden, ebensowenig eine solche mesenterialer Drüsen bei den theils bald nach der Entmilzung, theils nach fünf Monaten zur Autopsie gekommenen Kaninchen. Ebensowenig fand Ponfick vicariirende Hyperplasie der Lymphdrüsen bei entmilzten Thieren.

Beim Menschen sind nach der Splenektomie wiederholt diffuse Drüsenschwellungen in der Reconvalescenz beobachtet worden. So von Czerny bei einer Frau, welche wegen hypertrophischer Wandermilz splenektomirt worden war. Zwei Wochen darauf schwollen zuerst die Inguinal-, dann die Cervicaldrüsen an und waren erst nach drei Monaten wieder zurückgegangen. Während in diesem Falle Blutveränderung nicht constatirt wurde, fand sich bei einem von Kocher wegen Sarkoms der Milz operirten Patienten gleichzeitig mit der universellen Drüsenschwellung eine ziemlich erhebliche Leukocytose. Lennander, welcher wegen Splenadenoms die Milz exstirpirte, gibt bezüglich der blutbereitenden Organe Folgendes an: Eine Anzahl Lymphdrüsen an verschiedenen Stellen des Körpers geschwollen, die Schilddrüse sicher nicht vergrössert; keine Schmerzhaftigkeit des Sternums und der Röhrenknochen. Riegner konnte in seinem Falle vier Wochen nach der Resection einer gesunden rupturirten Milz ausser vereinzelten und vergrösserten Mesenterialdrüsen sämmtliche äusseren Lymphdrüsenplexus (cervicale, axillare, cubitale und inguinale) in der Ausbreitung und Grösse wie bei Lues deutlich geschwollen fühlen; dieselben begannen nach sieben Monaten sich wieder rückzubilden. Diesen positiven Befunden gegenüber steht aber eine Anzahl ausdrücklich betonter Mittheilungen, dass eine Veränderung der Lymphdrüsen nach der Operation der Splenektomie nicht eingetreten sei, so von Péan, Löhlein, Credé und Czerny.

Vulpius weist auf die Möglichkeit hin, dass entsprechend den Befunden bei Thieren die Veränderungen sich an inneren, der Cognition entgehender Lymphdrüsen abgespielt haben könnten, da aus allen Erfahrungen hervorgehe, dass der Milzverlust in der That eine reactive oder reparative Schwellung der Lymphdrüsen hervorrufe, und wir es nicht mit Stauungserscheinungen, als Folge gestörter Circulation zu thun hätten. Dagegen scheint mir aber der Einwand berechtigt, ob bei Thieren eine Anschwellung der mesenterialen und retroperitonealen Drüsen nach Entmilzung nicht auch die Folge des operativen Eingriffes selbst sein könnte.

Schliesslich kommen wir noch zu den Beobachtungen der Veränderungen des Blutes selbst, welche nach Splenektomien angestellt worden sind. Winogradoff beobachtete drei entmilzte Hunde längere Zeit hindurch und constatirte eine Abnahme der gefärbten Elemente im Blut und des Hämoglobins, eine Vermehrung der Leukocyten um 82—88%

in zwei Fällen, im dritten allerdings eine Verminderung derselben um 38%. Den gleichen Befund hinsichtlich der rothen, eine constante relative und absolute Zunahme der Leukocyten fand Tauber bei Experimenten an verschiedenen Thieren. Zesas gelang es dann, Kaninchen nach der Entmilzung lange Zeit am Leben zu erhalten und hinsichtlich ihrer Blutbeschaffenheit zu prüfen. Vier Wochen nach der Operation waren die rothen in geringerer Menge vorhanden und von dunklerer Farbe, als normal, die weissen dagegen zahlreicher und grösser an Umfang. Die Vermehrung der letzteren stieg bis zur zehnten Woche, zu welcher Zeit das Blut ungemein arm an rothen, am reichsten an Leukocyten angetroffen wurde. Die Abnahme der weissen ging dann langsamer von statten, als die Zunahme derselben; erst nach sechs Monaten war der Blutbefund wieder dem normalen gleich geworden. Zesas schloss aus seinen Ergebnissen auf eine in der Milz stattfindende Umwandlung weisser in rothe Blutkörperchen, ohne damit sagen zu wollen, dass dieselbe unter normalen Verhältnissen ausschliesslich auf dieses Organ beschränkt sei. Zur gleichen Annahme der Umwandlung weisser in rothe Zellen innerhalb der Milz des Hundes gelangte Gregorescu.

Vulpius gelangte bei seinen zu gleichem Zweck angestellten, sehr sorgfältigen Untersuchungen zu folgenden Schlüssen: Kaninchen und Ziegen vermögen die Milzexstirpation ohne sichtliche Störung des Allgemeinbefindens zu überstehen. Es tritt bei den entmilzten Thieren eine vorübergehende absolute Leukocytose auf, die bis zur Verdopplung der normalen Durchschnittsmenge ansteigen kann, nach höchstens neun Wochen aber verschwindet. Es findet eine leichte Verminderung der Anzahl rother Blutkörperchen um höchstens 20% der normalen Menge statt, die nach etwa einem Monat wieder ausgeglichen ist.

Während man also bei entmilzten Thieren ziemlich übereinstimmend eine Vermehrung der Leukocyten und mitunter gleichzeitige Verminderung der Erythrocyten beobachtet, existiren beim Menschen über die durch Milzexstirpation herbeigeführten Veränderungen des Blutes noch nicht genügend zahlreiche und ausreichende Beobachtungen.

In erster Reihe verwerthbar erscheinen die Fälle von theilweiser cystischer Degeneration der Milz. Hieher gehört der Patient Péan's, bei dem einige Wochen nach der Operation eine deutliche Leukocytose bis zu einem Verhältniss von 1 : 200 vorhanden war. Der schon früher erwähnte Patient von Credé, der ebenfalls wegen einer Cyste splenektomirt wurde, bot eine Woche nach der Operation ebenfalls Zunahme der weissen und Abnahme der rothen Blutkörperchen dar: nach zwei Monaten war das Maximum der Blutveränderung bei einem Verhältniss von 1 : 3—4 eingetreten: nach $4\frac{1}{2}$ Monaten ergab sich wieder ein normaler Zustand, wobei die weissen Körperchen als lymphogene be-

zeichnet werden, während die lienogenen fehlten. Es fand sich daneben Vermehrung der »kleinen rothen, zum Theile kernhältigen, aus dem rothen Knochenmark stammenden Mikrocyten«. Witzel-Trendelenburg konnten gar keine Veränderung des Blutes constatiren. Billroth-Hacker fanden drei Wochen nach der Operation nur eine geringe Vermehrung der Leukocyten, und Horach-Albert sogar Vermehrung der rothen und Abnahme der weissen Elemente.

Die von Czerny wegen Milznekrose und von Riegner wegen Ruptur splenektomirten Patienten boten wegen der traumatischen Anämie complicirtere Blutverhältnisse dar. Aber auch bei genügender Berücksichtigung dieses Momentes finden wir bei beiden Leukocytose.

Die Blutuntersuchung in dem Fall Riegner's ergab Folgendes: Der Hämoglobingehalt, mit dem Fleischl'schen Hämometer bestimmt, war am ersten Tage nach der Operation in Folge des kolossalen Blutverlustes auf 20% gesunken, betrug am vierten Tage 35%, am 21. Tage 40% und stieg dann allmälig bis auf 80% an. Die mit dem Thoma-Zeiss'schen Apparat angestellten Zählungen ergaben gleich in den ersten Tagen 2½ Millionen rother und 25.000 weisser Elemente im Cubikmillimeter. Die rothen waren also gegen die Norm (5 Millionen) um die Hälfte vermindert, die weissen um das 3—5fache vermehrt. Das Verhältniss der weissen zu den rothen betrug 1:100 gegen 1:400 im Normalzustand. Während nun die absolute Zahl der rothen Elemente ziemlich rasch zunahm, so dass sie schon nach acht Wochen fast die Norm erreicht hatte, hat sich die absolute Zahl der Leukocyten, wie eine letzte Zählung ergab, nicht vermindert; sie betrug 25.000 im Cubikmillimeter. Die Färbung ergab, dass sämmtliche Formen der Leukocyten ziemlich gleichmässig vermehrt waren. In weitaus grösster Zahl fanden sich jedoch neutrophile, meist polynucleäre Zellen; die eosinophilen waren nicht vermehrt. Nach Ablauf eines Monats hatte sich das Verhältniss der Leukocyten dahin geändert, dass die Lymphocyten bei Weitem an Zahl überwogen. Kernhältige rothe Körperchen sind bei den zahlreichen Untersuchungen niemals aufgefunden worden.

Wir werden auf Grund aller dieser Beobachtungen zu dem Schluss gedrängt, dass der Milz wesentlich die Rolle zufällt, die (wahrscheinlich in den Lymphdrüsen vorgebildeten) Leukocyten zusammen mit dem Knochenmark in rothe Elemente umzuwandeln.

DIE

HÄMORRHAGISCHEN DIATHESEN.



Die Erkrankung des Blutes und die „hämorrhagischen Diathesen“.

Einleitung.

Es gibt eine Gruppe von Erkrankungen, bei welchen die Neigung zu Blutungen und die dadurch bedingte Lebensgefahr die auffallendsten Symptome bilden. Wir bezeichnen diese Neigung zu Blutungen, welche wahrscheinlich auf einer Veränderung des Blutes und der Blutgefässe beruht, als hämorrhagische Diathese. Die hieher gehörigen Erkrankungen, welche zum Theil einander so ähnlich sind, dass man geglaubt hat, sie alle zu einer Krankheit zusammenfassen zu dürfen, bilden eine natürliche Gruppe, welche man früher als »Scorbut« bezeichnete. Auch jetzt ist man vielfach noch nicht einig darüber, wie weit diese Sonderung gehen solle. Wir behandeln, dem augenblicklichen Stand unserer Kenntnisse entsprechend, folgende Gruppen getrennt: 1. den Scorbut, 2. die Hämophilie, 3. den Morbus maculosus Werlhofii. Indess muss aber dem gegenüber betont werden, dass unsere Kenntnisse noch vielfach eine scharfe Scheidung nicht gestatten, und die Grenzen zum Theil willkürliche, weder ätiologisch, noch pathologisch-anatomisch scharf geschieden sind.

I. Scorbut.

Krankheitsbegriff.

Unter Scorbut versteht man eine Allgemeinerkrankung, die selten sporadisch, meistens epidemisch oder endemisch auftritt, und zwar fast immer unter dem Einfluss gewisser hygienewidriger Verhältnisse, insbesondere einer unzweckmässigen Ernährung; gewöhnlich von schleichendem Beginne, langsamem Verlauf und mannigfaltigem Ausgang (völlige Genesung, Genesung mit Zurückbleiben verschiedener anatomischer und organischer Veränderungen oder Tod). Sie ist ausgezeichnet durch eine

schwere allgemeine Kachexie und durch eine Reihe localer Störungen, im Wesentlichen bedingt durch eine vorübergehende hämorrhagische Diathese, die mit dem Morbus maculosus Werlhofii manchmal völlig gemeinsame Symptome aufweist, von der Hämophilie aber durch den Umstand streng sich scheiden lässt, dass Scorbut stets eine erworbene Veränderung der Constitution darstellt, die meist vorübergeht, während die Veränderungen bei der Hämophilie ererbte sind und gewöhnlich dauernd an dem Individuum haften.

Geschichte der Krankheit.

Als durch die Entdeckung Amerikas der Schifffahrt neue Aufgaben erwuchsen, als die Seefahrten, die sich früher nur an den Küsten der Länder entlang bewegten, sich über das weite, offene Meer erstreckten, entstanden für die kühnen Seefahrer ganz neue und eigenartige Lebensbedingungen. Auf viele Monate abgeschnitten von jedem Land, dem Wind und den Wellen überlassen, wohnten sie in grosser Menge, auf den Raum ihres Schiffes beschränkt, zusammen und waren in der Auswahl ihrer Speisen und Getränke durchaus angewiesen auf das, was sie aus der Heimat mitnahmen und was sich für solch lange Zeit als haltbar erwies. Oft genug waren sie genöthigt, auch mehr oder weniger verdorbene Nahrung zu geniessen, oft waren sie grossem Mangel ausgesetzt. Es liegt nahe, dass derartige Verhältnisse Krankheiten im Gefolge haben mussten; und gross und erhaben, wie die Entdeckungen jener Zeit, so zeigt sich gross und schaurig das Bild der Krankheit, die diese Entdeckungen begleitete und den unglücklichen Ausgang vieler Expeditionen entschied, des Scorbuts.

So wurde im Jahre 1498, als Vasco de Gama seine berühmte Reise um das Cap der guten Hoffnung machte, die Mannschaft vom Scorbut ergriffen und von 160 Gefährten hatte er in kurzer Zeit mehr als den dritten Theil verloren. Bekannt sind durch das verheerende Auftreten der Krankeit die Expeditionen von Cartier 1535, v. Monts, Pontgrave und Poutrincourt gegen Ende des 16. Jahrhunderts nach Canada, die französische Expedition Dellon nach Indien, die Reise um die Welt der englischen Flottille unter Lord Anson (1740—44), bei welcher die Krankheit wiederholt in verschiedenen Breiten auftrat und von 510 Mann 380 der Krankheit erlagen, die Nordpolfahrt von Ellis (1746–47) zur Erforschung der nordwestlichen Durchfahrt nach der Hudsons-Bay, die Flotte des englischen Admirals Gleary, der 1780 mit 2400 Scorbutkranken an Bord zurückkehrte, und sehr viele andere.

Die Berichte über diese Epidemien sind so bestimmt, dass ein Zweifel an der Identität der Krankheit nicht aufkommen kann. Anders steht es

aber mit unseren Kenntnissen über das Vorkommen des Scorbuts auf dem Lande, über welches die ersten zuverlässigen Nachrichten ungefähr ein Jahrhundert später beginnen, zu welcher Zeit auch der Name Scorbut oder Scharbock zum erstenmale sich findet. Ganz dunkel sind unsere Kenntnisse über das Vorkommen der Krankheit im Alterthume, wenngleich anzunehmen ist, dass bei der bestimmten Eigenart der Verhältnisse, deren Vorhandensein, wie die spätere Erfahrung lehrte, das Auftreten der Seuche begünstigte, auch schon in früheren Zeitepochen der Scorbut seine verheerende Wirkung ausgeübt hat.

Die besten geschichtlichen Untersuchungen über den Scorbut verdanken wir August Hirsch, dessen Darstellungen wir auch in der Hauptsache gefolgt sind. Ihm gelang es aber nur eine in den alten ärztlichen Schriften beschriebene Krankheitsform zu finden, die dem Bilde des Scorbut so weit entspricht, dass eine Identität beider vermuthet werden darf, nämlich ein in der hippokratischen Sammlung als εἰλεὸς αἱματίτης beschriebenes Leiden. (Wenn von manchen Seiten die als Σπλῆνες μεγάλαι [Magni lienes] bezeichnete Krankheit, von der Hippokrates, Aretaeus, Celsus, Caelius, Aurelianus, Paulus Aegineta, Avicenna u. A. berichten, für Scorbut gehalten wurde, so weist Hirsch nach, dass es sich hier um Malaria gehandelt habe.) Plinius erwähnt zwei Krankheiten, Stomakake und Skalotyrbe, deren erstere insbesondere mit einer dem Scorbut ähnlichen Mundaffection einhergeht. Doch ist es ebenso wahrscheinlich, dass es sich dabei um eine der »Stomatite ulcéreuse« ähnliche Truppenkrankheit gehandelt habe. Da nun gegen Stomakake und Skalotyrbe die Herba Britannica gebraucht wurde, so glaubte man sogar Oscedo, eine nur von Marcellus erwähnte Krankheit, für Scorbut ansehen zu dürfen, obwohl über die Natur dieses Leidens sonst nichts bekannt ist, man auch nicht weiss, um welche Pflanze es sich bei der »Herba Britannica« handelt).

Ziemlich verbürgt ist jedoch das Vorkommen des Scorbuts im Mittelalter. Es existiren mehrere Beschreibungen von verheerenden Krankheiten, die bei Ansammlungen von grossen Truppenmassen, Belagerungen und dergleichen auftraten. So berichtet Jacques de Vitry, wie 1218/19 im Heere der Kreuzfahrer bei der Belagerung von Damiette eine Krankheit ausbrach, bei der ein plötzlicher Schmerz sich der Arme und Beine bemächtigte; bald darauf wurde das Zahnfleisch von einer Art Gangrän befallen, der Kranke konnte nicht mehr essen; späterhin wurde die Tibia in schreckenerregendem Masse schwarz, und wenn die Kranken solcherweise eine lange Leidenszeit mit unsäglichen Schmerzen durchgemacht hatten, mussten die meisten von ihnen das Zeitliche segnen. Einige, die das Glück hatten, den Frühling zu erleben, genasen unter dem Einfluss der Wärme. Aehnlich deutlich beschreibt Joinville die Krankheit, die 1250 im

Heere Ludwig IX. während der Belagerung von Kairo aufgetreten war. Wenn aus diesen Schilderungen mit Bestimmtheit auf Scorbut geschlossen werden kann, dann darf man auch des Weiteren den Schluss daraus ziehen, dass sicherlich schon in früheren Epochen diese Krankheit geherrscht haben wird.

Cordus war der Erste, der den »Scharbock« als solchen erwähnt, doch hält es Hirsch für zweifelhaft, dass er jemals die Krankheit selbst beobachtet hat. Dagegen liegen ziemlich genaue Beobachtungen von Olaus Magnus, Echthius, Ronsseus, Wierus, Dodonaeus und Brucaeus vor. Die meisten Beschreibungen beziehen sich auf Epidemien in den nordischen Küstenländern, Norddeutschland, Skandinavien, den Niederlanden, auch geht aus ihnen hervor, dass die Krankheit stets unter besonderen äusseren Verhältnissen aufzutreten pflegte, wie Hungersnoth, Kriege, Belagerungen und sonstige social ungünstige Zustände. Ob aber im Allgemeinen die Krankheit eine sehr verbreitete war, ist immerhin fraglich, Foreest wenigstens spricht von ihr als von einem Morbus rarus. Die Nachrichten über Scorbutepidemien sind übrigens durchaus nicht alle zuverlässig, eine ganze Reihe halten einer kritischen Prüfung gegenüber nicht Stand, da in Folge von Unkenntniss und diagnostischen Irrthümern Krankheiten, die in ihren Erscheinungen eine gewisse Aehnlichkeit zeigten, kurzweg für Scorbut erklärt wurden. Hieher gehört in erster Linie eine Epidemie, die im Jahre 1486 sich in Sachsen, Thüringen und einigen benachbarten Ländern gezeigt haben soll. Die erste Beschreibung derselben findet sich aus dem Anfang des 18. Jahrhunderts bei Fabricius, Rector der Fürstenschule in Meissen, doch weist Hirsch nach, dass es sich um Ergotismus gehandelt hat, dessen Wesen den damaligen Aerzten noch ganz unbekannt war. Liest man die Berichte aus dem 17. und besonders aus dem 18. Jahrhundert, so sollte man allerdings meinen, dass während dieser ganzen Zeit Europa unter dem Zeichen des Scorbuts gestanden hätte, und dass fast alle anderen Erkrankungen in ihrem Vorkommen ganz bedeutend von diesem in den Schatten gestellt worden wären. Es muss von vornherein Misstrauen erwecken, dass während eines so langen Zeitraumes eine einzige Krankheit in solch überwiegendem Masse vorgeherrscht haben sollte; die genauere Forschung hat denn auch gezeigt, dass eigentlich das Umgekehrte der Fall war, dass nämlich von Leuten, die kaum je Scorbut gesehen hatten, alles Mögliche für Scorbut erklärt, und so ungeheure Verwirrung in die medicinische Wissenschaft getragen worden ist. Die ganze Schuld hieran ist Eugalenus zuzumessen, von dessen im Jahre 1720 erschienenen »De morbo scorbuto liber«, Hirsch sagt, es sei ein Machwerk, das in der medicinischen Literatur in doppelter Beziehung seinesgleichen sucht, in der Unwissenheit seines

Verfassers und in den Erfolgen, die es trotzdem erzielt hat, so dass es für mehr als ein Jahrhundert der Canon für die Lehre vom Scorbut geblieben ist, von dessen Gewaltherrschaft selbst die besten Aerzte jener Zeit sich nicht frei zu halten vermochten. Engalenus, der wahrscheinlich niemals die Krankheit wirklich gesehen, hat einfach Einiges von Wier abgeschrieben und dann nach ureigenstem freien Ermessen alles Mögliche unter dies Krankheitsbild eingereiht, des Ferneren wieder nach freiem Ermessen im Puls und im Urin eine Reihe von Besonderheiten gefunden, deren Anwesenheit für die scorbutischen Zustände beweisend sein sollte. Das Buch machte Schule und eine grosse Reihe von Autoren betete in der Folge einfach nach, was der Lehrer gesagt hatte, oder dehnte gar die Lehre noch auf weitere Gebiete aus, so dass schliesslich nach Drawitz schon alle Kinder eine scorbutische Anlage mit auf die Welt bringen sollten, oder gar nach Bontekoe im Scorbut Ursache und Wurzel jeglicher Krankheit erblickt werden müsse. Nicht einmal Boerhave vermochte sich von diesen Anschauungen gänzlich frei zu machen, war aber kritisch genug, zuzugestehen, dass die Krankheit zur Zeit in den Niederlanden seltener aufzutreten scheine. Es fehlte allerdings auch nicht an ernsten und scharfen Kritikern, die gegen den Scorbutschwindel loszogen, zum Theil allerdings weit über das Ziel hinausschossen und die Existenz des Scorbuts gänzlich leugnen wollten. Hievor warnte schon Hoffmann, der im Uebrigen in Uebereinstimmung mit Sydenham, Mead und Willis das seltene Vorkommen des Scorbuts betonte, während Kramer eine genaue Beschreibung der von ihm thatsächlich beobachteten Fälle lieferte, wobei er gleichzeitig hervorhob, dass die Krankheit denen am allerwenigsten bekannt sei, die sie am häufigsten im Munde führten. Im Jahre 1752 erschien dann die Schrift von Lind, die bis heute zu den besten Bearbeitungen des Scorbuts gehört und in mustergiltiger Weise die ersten Beschreibungen der Krankheit mit dem Wirrwar vergleicht, in dem sich später die Anschauungen über dieselbe bewegten, und von Neuem das Krankheitsbild so genau feststellt, dass auch in der Folge wenig daran geändert worden ist.

Wird nun durch Lind auch nachgewiesen, dass auch im vorigen Jahrhundert der Scorbut eine recht seltene Krankheit war, so bleibt doch die Thatsache bestehen, dass sie damals bei Weitem häufiger auftrat, als in unseren Tagen. Wieder ist es Hirsch, der mit grösstem Eifer allen Epidemien nachgeforscht und in einer ausführlichen Tabelle alle in der Zeit von 1556 bis 1877 beschriebenen Landepidemien, soweit sie einer wissenschaftlichen Kritik Stand halten, zusammengestellt hat. Muss man auch annehmen, dass diese Tabelle insofern kein ganz richtiges Bild von dem Auftreten des Scorbuts gibt, als ja wohl kaum jede einzelne Pandemie und viel weniger noch jede auf einen geringen Bezirk oder gar

auf eine einzelne Anstalt beschränkte Epidemie beschrieben worden ist, so erlaubt sie doch eine ganze Reihe von Schlüssen über die Häufigkeit der Erkrankung, ihre geographische Verbreitung und über die muthmasslichen Ursachen ihrer Entstehung. Im Ganzen finden 143 Epidemien Erwähnung, von denen 2 auf das 16., 4 auf das 17., 33 auf das 18. und 104 auf das 19. Jahrhundert entfallen. Aus diesen Zahlen geht mit schlagender Beweiskraft hervor, wie übertrieben die Ansichten eines Eugalenus und seiner Anhänger waren, zumal gerade aus jener Zeit eine reichliche epidemiologische Literatur vorhanden ist, und sich trotzdem aus dem verflossenen Jahrhundert nur 33 Epidemien ermitteln lassen, deren scorbutische Natur ausser Zweifel steht. Mit aller Bestimmtheit geht aus der Tabelle aber ferner hervor, dass im Wesentlichen die Krankheit nur da auftritt, wo grosse Menschenmassen unter widrigen socialen und hygienischen Verhältnissen auf engem Raume zusammen sind. So entfallen von den 143 Epidemien nicht weniger als 48 auf Truppenkörper bei Belagerungen, in isolirten Stellungen, wo die Zufuhr von Lebensmitteln beschränkt war, oder auf die Insassen belagerter Städte, bei denen ja gleiche Verhältnisse obwalteten. In Gefängnissen, Arbeitshäusern und dergleichen kamen 27, in Krankenhäusern, Findelhäusern, Irrenanstalten etc. 22 Epidemien vor. Sehr gering ist die Zahl derjenigen Epidemien, deren Auftreten nicht mit einer Anhäufung grosser Menschenmassen auf engem Raume unter ungünstigen hygienischen Verhältnissen verknüpft war, nämlich nur 46 in dem ganzen Zeitraume, den die Tabelle umfasst. Und auch hievon blieb ein grosser Theil auf einzelne Städte oder kleinere Bezirke beschränkt, nur 29 erstreckten sich über weitere Ländergebiete, aber auch bei allen diesen walteten aussergewöhnliche Verhältnisse vor, wie Hungersnoth oder sonstige sociale Missstände.

Von den im Laufe unseres Jahrhunderts aufgetretenen Epidemien ist besonders die von Paris zu erwähnen, welche 1870/71 während der Belagerung zum Ausbruch kam, als der Mangel an Lebensmitteln aufs Aeusserste gestiegen war. Unter den nach dem Kriege in Deutschland gefangen gehaltenen französischen Truppen brach in Ingolstadt 1871 eine Epidemie aus, welche jedoch keinen sehr grossen Umfang annahm, von 10.000 Gefangenen erkrankten nach Döring nur 159. In der Londoner Milbank Penitentiary herrschte der Scorbut 1824 und 1840, im Prager Strafhause 1831, 1836 und 1842, zu Ludwigsburg in Württemberg im Arbeitshause in vier aufeinander folgenden Jahren 1850, 1851, 1852 und 1853, und 1857 daselbst im Gefängnisse. Die letzte Epidemie in Deutschland, in geringem Umfange, bestand 1875/76 in der Strafanstalt und auch in der Stadt Moringen, die letzte in Frankreich im Frühjahre 1877 im Gefängnisse zu Mazas, häufiger dagegen treten auch noch heute Epidemien in Russland auf.

Auf Russland entfallen auch die meisten Epidemien der Hirsch'schen Tabelle, welche zugleich über die geographische Verbreitung der Krankheit interessanten Aufschluss gibt. Nach Russland mit 35 folgt Deutschland mit 19 Epidemien, Frankreich mit 15, Schweden, Norwegen und Dänemark mit 14, England mit 11; die übrigen europäischen Staaten haben weit geringere Zahlen aufzuweisen. Von überseeischen Staaten steht Indien mit 14 Epidemien an der Spitze, dann folgen Nordamerika mit 7, Algier mit 7 u. s. f. Als endemisch ist die Krankheit auch heute noch fast in ganz Russland zu betrachten und nimmt dort zuweilen ganz ausserordentliche Ausdehnung an, wie ganz besonders die Berichte aus dem Obuchow'schen Hospitale in St. Petersburg lehren.

Bei der grossen Epidemie von 1849, die sich über weite Gebiete des Riesenreiches erstreckte, erkrankten nach Krebel 260.444 Menschen, von denen 60.958 starben. Auch im asiatischen Russland, insbesondere längs den Küsten des Eismeeres, in dem sibirisch-chinesischen Grenzgebiete, auf der Halbinsel Kamtschatka ist auch heute noch Scorbut eine häufige Krankheit. Im Nordwesten Europas hat der Scorbut niemals eine hervorragende Bedeutung gehabt, und wenn er auch, wie z. B. auf Island in den Jahren 1836 und 1837, als Hungerseuche aufgetreten ist, so besitzt er dort doch keinen endemischen Charakter. Nicht anders ist es zur Zeit in den übrigen Staaten Europas, wo nur hin und wieder aus Gefängnissen Hausepidemien berichtet werden. Die Epidemien in Algier waren meist von grösserer Ausdehnung, ohne dass man jedoch von einem endemischen Charakter der Krankheit reden könnte, in Egypten brach 1801 unter den französischen Truppen Scorbut aus, auch in Abessinien ist die Krankheit fast nur bei Fremden beobachtet worden; die Eingeborenen blieben verschont, trotzdem sie grossentheils unter erheblich ungünstigeren hygienischen Verhältnissen als die Fremden lebten, und solche sonst gerade einen begünstigenden Einfluss auf die Verbreitung der Seuche auszuüben pflegen. Im Ostsudan dagegen und in der ganzen östlichen Regenzone Afrikas soll die Krankheit sowohl unter Fremden wie Eingeborenen recht häufig vorkommen. In Südafrika sei dagegen unter den Negern die Krankheit gänzlich unbekannt.

In Asien fällt besonders Indien durch die grosse Zahl der von dort berichteten Epidemien auf, die besonders unter der ärmeren Bevölkerung weite Kreise zu ergreifen pflegen; an der Küste von Dschemen (Arabien) ist die Krankheit endemisch. 1839 wurden in Aden die englischen Truppen von ihr ergriffen; in China, besonders in den Nordprovinzen, in denen zum Theil die Bevölkerung in einem Elend ohne Gleichen lebt, sind Epidemien nicht gar selten; auch in Japan tritt unter der ärmeren Bevölkerung der Scorbut recht häufig auf.

In Australien ist die Krankheit zahlreichen Expeditionen, die zu Forschungszwecken in das Innere unternommen wurden, sehr verhängnissvoll geworden, auch wird neuerdings über das endemische Vorkommen unter den Schäfern auf den weiten Weidenflächen des Landes berichtet.

In Amerika scheint man die Krankeit im Süden gar nicht zu kennen, und auch im Norden scheinen die Eingeborenen gänzlich unempfänglich für dieselbe zu sein. Die Epidemien, über die berichtet wird, betrafen Truppenkörper in den Vereinigten Staaten, die auf entlegenen Stationen grossen Entbehrungen ausgesetzt waren, Holzschläger im Inneren Canadas, ganz besonders aber in Californien während des Goldfiebers die Abenteurer, die aus allen Theilen der Welt zusammengeströmt waren und unter den allerelendesten Verhältnissen lebten. Die Berichte hierüber gewinnen jetzt von Neuem an Interesse, wo wieder nach dem neuen Goldlande Alaska eine grosse Menschenmenge geeilt ist, woselbst alle Bedingungen für den Ausbruch der Epidemie gegeben sind, und welches neben Grönland zu den bekanntesten Scorbutländern der arktischen Regionen zählt.

Aetiologie.

Eine einzige, auch nur einigermassen bestimmte Ursache für die Krankheit aufzufinden ist noch nicht gelungen, vielmehr stehen sich bis auf den heutigen Tag zwei Ansichten gegenüber, die eine, welche den Scorbut als miasmatische, beziehungsweise infectiöse Krankheit auffasst, die andere, die in ihm eine Constitutionsanomalie erblickt.

Die erste Auffassung hat schon früh ihre Vertreter gefunden, und zwar unter einer grossen Zahl von Autoren des 17. und 18. Jahrhunderts, deren Ausführungen zum Theil umso weniger Beweiskraft innewohnt, als ja, wie wir gesehen haben, der Begriff des Scorbuts damals ein recht verworrener war. Insbesondere wurde vielfach die Malarianatur des Scorbuts nachzuweisen versucht, so auch später noch von Scoutetteu und Dévé, welch letzterer die Malaria sogar auf Schiffen auftreten liess. In neuerer Zeit stellte Krügkula die Hypothese auf, dass Scorbut eine Infectionskrankheit sei, bei der die Eintrittspforte für das Infectionsmaterial in den Schleimhäuten der Athmungswege oder des Darmcanals gesucht werden müsse. Da die Krankheit nach Einwirkung von Stoffen auftrete, die mehr mit Fäulniss animalischer als vegetabilischer Substanzen in Verbindung ständen, so entspreche sie in ihrem Charakter dem Typhus, andererseits stehe sie wegen der fehlenden Contagiosität der Malaria nahe. Villemin stellt sich auf den Standpunkt, dass Scorbut eine typhöse Krankheit und durchaus contagiöser Natur sei, und von den Küsten der Ost- und Nordsee und des schwarzen Meeres durch die

Schifffahrt weitergeschleppt würde. Einen ähnlichen Standpunkt nimmt Kühn ein, welcher eine Reihe von Beobachtungen mittheilt, denen zufolge er die Krankheit bei einer Anzahl von Individuen auftreten sah, die mit Scorbutkranken nachweislich in Berührung gekommen waren. Allerdings verallgemeinert er den Begriff soweit, dass es nicht sicher ist, ob seine Kranken wirklich Scorbutische in unserem Sinne waren. Im Uebrigen unterscheidet er ätiologisch zwischen Inanitionsscorbut und infectiösem Scorbut.

Etwas mehr Beachtung beanspruchen die Autoren der letzten zwei Jahrzehnte, insofern sie bestimmtere Ansichten über die Natur des angeblichen Infectionserregers äussern und zum Theil durch das Thierexperiment dieselben unterstützen. Freilich sagt Petrone nur vermuthungsweise, dass kleine vegetabilische Organismen die Krankheitserreger seien, im Uebrigen vertritt auch er die Ansicht, dass Scorbut nicht contagiös sei, ähnlich der Malaria.

Auf Grund seiner Erfahrungen als Militärarzt im Amurgebiet glaubt Seeland bestimmt annehmen zu können, dass die Krankheit miasmatischen Ursprunges sei, dass vor Allem dort die Diät keinen Einfluss haben könne, da sie für die Soldaten eine wechselnde, nicht scorbutische sei. (Nach seinen Schilderungen der Soldatenkost steht dieses allerdings nicht absolut fest.) Das Land sei feucht und sumpfig, die Holzhäuser beherbergten das ganze Jahr Schimmelvegetationen, insbesondere wäre in den Wohnungen Scorbutkranker gewöhnlich erheblicher Schimmelgeruch. Dass die Eingeborenen nur selten an Scorbut erkranken, bezieht Seeland darauf, dass ihre Häuser einen gestampften Lehmboden haben und durch beständige Feuerung gut ventilirt werden.

Die ersten experimentellen Untersuchungen hat Murri angestellt. Er injicirte vier Kaninchen subcutan Blut, welches Scorbutkranken entnommen war. Nach Temperatursteigerungen traten bei allen kleine hämorrhagische Flecken an den Ohren auf, ohne dass sonstige erheblichere Zeichen von Krankheit zu beobachten gewesen wären. Drei Versuchsthiere wurden getödtet, die Section ergab kleine Hämorrhagien in die Dura mater, Basis cerebri und auf der Pleura, bei einem Kaninchen auch Blutungen in die Leber, die Milz und auf dem Peritoneum. Murri vermeidet es aber, aus diesen Feststellungen Schlüsse auf die Uebertragbarkeit zu ziehen. Diese Versuche wiederholten Contù und später Mari, die Injectionen von Scorbutblut an je zwei Kaninchen vornahmen. Auch diese Thiere blieben ziemlich gesund, von denen Contù's zeigten sich nur bei dem einen unbedeutende Flecke an den Ohren. Nach 11. beziehungsweise 12 Tagen wurden die Kaninchen getödtet, bei der Section fand man bei Beiden einen grösseren subpleuralen hämorrhagischen Herd und eine Reihe kleinerer Blutungen an Pleura, Dura

mater und einigen anderen Stellen. Die Mari'schen Thiere wiesen kleine Hämorrhagien in den Meningen und der Körpermusculatur auf.

Wieruszskij versuchte dann aus dem Blute Scorbutkranker durch Züchtung die Krankheitserreger aufzufinden. In zwei Serien machte er insgesammt 111 Aussaaten von Scorbutblut auf die verschiedenartigsten Nährböden. Von den ersten 56 Aussaaten gewann er nur in 11 Fällen Culturen, indessen waren sämmtliche dabei gefundenen Bakterien von bekanntem Charakter und konnten in keinen Zusammenhang mit den typischen Scorbuterscheinungen gebracht werden. Die zweite Reihe von 55 Aussaaten zeitigte nur drei Culturen, die auch nichts Neues erbrachten. Nachdem er dann noch vier Kaninchen erfolglos Blut unter die Haut gespritzt hatte, kam er zu dem Schlusse, dass er Scorbut nicht für eine durch im Blut auffindbare Mikroorganismen hervorgerufene Infectionskrankheit halten könne. Von grösserem Erfolge waren die Untersuchungen von Babes begleitet. Von der Voraussetzung ausgehend, dass Scorbut eine Infectionskrankheit sei, und dass die Eingangspforte für die Erreger in der Schleimhaut der Alveolarfortsätze gesucht werden müsse, stellte er seine Untersuchungen an kleinen Stückchen Zahnfleisch an, welche zwei Soldaten exstirpirt waren, die zugleich mit 14 Kameraden im Militärhospital zu Jassy wegen zweifellosen Scorbuts behandelt wurden. Die Untersuchung des Blutes war negativ, in frischen, sowie in Alkohol gehärteten Schnitten wurde indes ein ganz bestimmter Bacillus gefunden. Von einer Reihe auf verschiedene Art künstlich inficirter Kaninchen erkrankten zwei in charakteristischer Weise. Man hatte ein Gewebspartikelchen oberflächlich sterilisirt, verrieben, in Bouillon aufgeschwemmt und in die Blutbahn injicirt. Nach sechs, beziehungsweise acht Tagen gingen beide Thiere unter geringem Fieber zu Grunde. Bei dem ersten, einem schwangeren Weibchen, waren nach fünf Tagen ausgebreitete Hämorrhagien der ganzen linken Bauchseite aufgetreten; nach dem Tode fanden sich Ekchymosen in der Tiefe der Musculatur, auf den serösen Häuten und in der Leber; Duodenum und grössere Strecken der übrigen Darmtheile waren in ihrer ganzen Ausdehnung hämorrhagisch infiltrirt. Auch bei den Föten konnten punktförmige Hämorrhagien der Haut und der serösen Häute constatirt werden. Bei dem zweiten Kaninchen bestanden kleine, disseminirte Hämorrhagien des Unterhautzellgewebes und der serösen Häute. Sämmtliche mit Blut injicirten Thiere blieben gesund. Es gelang Babes auch, den schon erwähnten Bacillus neben dem der Kaninchenseptikämie in den hämorrhagischen Herden verschiedener Organe zu finden. Züchtungsversuche waren ebenfalls erfolgreich, mit Reinculturen inficirte Versuchsthiere starben; von ihnen aus war aber keine Weiterübertragung mehr möglich. Babes beschreibt den Bacillus als länglich, gekrümmt, an den Enden zugespitzt, etwa 0·3 μ

breit und 0·3 μ lang, oft doppelt so lang, und selbst wellige Fäden von verschiedener Länge bildend. Er ist etwas dünner und bedeutend länger als der Cholerabacillus. Die jüngsten Exemplare sind Doppelindividuen, und zeigen die Tendenz, die von Babes beschriebenen metachromatischen Körperchen zu bilden, welche durch Methylenblau dunkelviolett gefärbt werden und die Stäbchen an Dicke übertreffen; die Stächen selbst färben sich mit Rubin sehr schwach, nach Gram sind sie nicht zu färben. Die Bacillen ähneln dem von Miller beschriebenen Bacillus ε, und sind wahrscheinlich stets im Munde anwesend.

Auch Rosenell beschreibt einen Bacillus, ähnlich dem von Babes, welchen er in der Milz und den Nieren eines angeblich an Scorbut gestorbenen zehnjährigen Mädchens gefunden und erfolgreich gezüchtet hatte. Uebertragungen von den Culturen auf Kaninchen blieben aber erfolglos, wie Rosenell meint, weil er erst die fünfzehnte bis zwanzigste Generation zur Ueberimpfung benutzt hatte und wahrscheinlich die Virulenz zu sehr abgeschwächt war. Die Krankengeschichte lässt jedoch Zweifel daran aufkommen, ob das Mädchen wirklich an Scorbut erkrankt war. Bornträger konnte in einem Falle Coccen nachweisen, nimmt aber Abstand, in denselben den Scorbuterreger zu erblicken. Indessen zweifelt er nicht, dass der Scorbut eine bacterielle Erkrankung sei, und indem er glaubt, dass die Keime vom Darm aus in die Blutbahn gelangen, sieht er in den Dejectionen der Kranken eine grosse Gefahr in Bezug auf die Weiterverbreitung der Krankheit.

Alles in Allem sind die Beweise für die infectiöse Natur des Scorbuts also noch recht dürftig, grössere Bedeutung besitzen höchstens die Untersuchungen von Babes, die indess der Bestätigung weiterer Forscher bedürfen. Auch behauptet er selbst nicht ausdrücklich, den Erreger des Scorbuts gefunden zu haben, sondern spricht nur von einem »Gingivitis und Hämorrhagien verursachenden Bacillus bei Scorbut«.

Untersuchen wir daher, welche andere Momente für die Entstehung dieser Krankheit in Betracht kommen.

Sicher ist, dass Alter und Geschlecht für die Erkrankung an Scorbut keine Rolle spielen, wenngleich auch hin und wieder von einzelnen Epidemien berichtet worden ist, die hauptsächlich Personen einer bestimmten Altersclasse, oder des einen oder anderen Geschlechtes betroffen haben (1847 z. B. erkrankten nach Fauvel in der Salpêtrière zu Paris nur alte Frauen). Wie sich bei den meisten Epidemien gezeigt hat, spielt die individuelle Disposition eine gewisse Rolle, ebenso die Constitution. Eine kräftige Constitution ist jedoch keineswegs ein sicheres Palliativ. Zweifellos ist, dass Individuen, die nicht lange Zeit vorher Krankheiten überstanden haben, oder noch von Krankheit befallen sind, besonders leicht an Scorbut erkranken. In erster Reihe stehen als

prädisponirend Malaria (Duchek, Wolfram, Debord), Dysenterie, Tuberculose, Traumen, sowie Syphilis, besonders wenn intensive Quecksilberbehandlung vorangegangen ist (Krebel). Es würde zu weit führen, alle anderen begünstigenden Krankheiten aufzuzählen, doch möchte ich darauf hinweisen, dass ich erst in letzter Zeit zwei sporadische Fälle von Scorbut in unmittelbarem Anschluss an Influenza beobachtet habe.

Dass ein bestimmtes Klima ätiologisch nicht in Betracht kommen kann, geht schon aus den Erörterungen über die geographische Verbreitung der Krankheit hervor. Ein grosses Gewicht ist auf das Vorherrschen feuchtkalter Witterung zur Zeit der Epidemien gelegt worden, aus zahlreichen Mittheilungen, aus denen wir die Statistiken von Herrmann — über 2680 Fälle innerhalb von achtzehn Jahren in Obuchow-Hospital in St. Petersburg — Amberger, Duchek hervorheben, geht aber hervor, dass im Winter und im Sommer, bei feuchter und bei trockener Luft, die Krankheit grosse Ausdehnung genommen hat, auch vom Segeln in hohen oder niederen Breiten ist das Auftreten des Scorbuts von keinem Einfluss.

Wie wenig ausschlaggebende Bedeutung die Bodenverhältnisse haben, zeigt schon das überwiegende Vorkommen des Scorbuts auf Schiffen. Zwar berichten zahlreiche Forscher von Epidemien und Endemien in feuchten und sumpfigen Gegenden, gegenüber der Thatsache aber, dass nebenher auch stets eine Reihe von anderen, fast allen Epidemien gemeinschaftlichen Verhältnissen vorlag, ist man wohl kaum berechtigt, einseitig ein einziges prädisponirendes Moment herauszugreifen.

Ueberwiegend gemeinschaftlich aber, wie immer auch sonst die Dinge liegen mögen, ist das Gebundensein der Krankheit an hygienische, vor Allem alimentäre Missstände. Diese alle einzeln hervorzuheben erübrigt wohl angesichts der sich aus der Geschichte der Krankheit ergebenden Thatsache, dass die weitaus grösste Zahl der Epidemien auf langen Seereisen, in Feldlagern, belagerten Festungen, Kasernen, Gefängnissen, Armenanstalten, Findelhäusern etc. geherrscht hat. Hier überall häuft sich eine ganze Menge von Unzuträglichkeiten, und es ist nur die Frage, welcher von ihnen die grösste Bedeutung beizumessen ist. Langer Aufenthalt im Freien bei widriger Witterung, womöglich mit mangelhafter Bekleidung, oder mit Ueberfüllung von Räumen einhergehende Luftverderbniss sind gewiss nicht niedrig anzuschlagen, indess sind die Berichte mehr als zahlreich, bei denen beide gänzlich ausgeschlossen sind. Ueber wenige Punkte in der Lehre von den Krankheitsursachen herrscht indess unter den Beobachtern aller Zeiten und Länder eine grössere Uebereinstimmung, als über den entscheidenden Einfluss, den eine fehlerhafte Nahrung auf die Entstehung von Scorbut ausübt.

Allerdings gingen lange Zeit die Ansichten darüber weit auseinander, welchen Fehlern in der Ernährung die grösste Bedeutung beizumessen sei. Eine Hungerseuche z. B. ist Scorbut wohl am wenigsten, wenngleich sehr häufig sein Auftreten an Missernten sich anschliesst. Viel mehr ist schon der fast ausschliessliche Genuss von gesalzenem Fleisch angeschuldigt worden, insbesondere da, bevor die modernen Conservirungsmethoden den Schiffen eine bessere Verproviantirung ermöglichten und gleichzeitig die Seefahrten viel länger als in der Jetztzeit dauerten, die Besatzung oft für viele Monate auf den Genuss von Fleisch in ausschliesslich gesalzenem Zustande angewiesen war. Viele Völkerschaften des hohen Nordens leben aber jahraus, jahrein sehr lange Zeit lediglich von gesalzenem Fleisch und Fischen, und trotzdem ist der Scorbut bei ihnen fast unbekannt; zahlreiche Beobachter berichten ausserdem von Epidemien, bei denen durchaus kein Mangel an frischem Fleisch bestand. Auch der Mangel an frischem Wasser ist angeschuldet worden (Bericht von Beckler über die Expedition von Burke in das Innere Australiens 1861), jedoch nur ganz vereinzelt.

Erdrückend beinahe ist dagegen die übergrosse Zahl von Beobachtungen, welche die Bedeutung darlegen, die dem Mangel an frischen vegetabilischen Nahrungsmitteln zukommt. Wir müssen es uns hier versagen, auf dieselben des Näheren einzugehen und verweisen auf Hirsch, welcher ihnen in einer »kurzen« Zusammenstellung viele Seiten widmet. Wir wollen nur kurz erwähnen, das zuerst Bachstrom auf den Einfluss des Mangels an frischer, vegetabilischer Nahrung hinwies. Von der schweren Epidemie 1823 in Südrussland sagt Lee, dass die Krankheit begann, als grosse Heuschreckenschwärme die Felder verwüsteten. Fast alle Berichterstatter erklären übereinstimmend, dass die Scorbutepidemie, welche 1870/71 in Paris während der Belagerung geherrscht hat, erst ihren Anfang nahm, trotz aller vorher schon vorhandenen hygienischen und socialen Missstände, als der Vorrath an frischen Gemüse und vor Allem Kartoffeln aufhörte.

Delpech berichtet von einem 45jährigen Weinhändler, der, in den besten Verhältnissen lebend, bei gesunder, trockener und wohlgeheizter Wohnung, bei reichlichem Genusse frischen Fleisches, trotzdem an Scorbut erkrankte. Jedoch mangelte bei ihm jede Art frischer vegetabilischer Kost und er genas, als ihm Gemüse und saftige Früchte zugeführt wurden. Wohl selten kann man das Post hoc, propter hoc mit solcher Sicherheit anwenden, wie hier, wo der Genuss frischer, und zwar bestimmten Kategorien angehöriger Vegetabilien das beste Vorbeugungsmittel und bei bestehendem Scorbut das beste Heilmittel ist.

Die Thatsache, dass gerade bestimmten Vegetabilien, vor Allem der Kartoffel, eine solch sichere Wirkung innewohne, lenkte die Auf-

merksamkeit Garrod's darauf, dass gerade die Kartoffel einen besonders hohen Gehalt an Kalicarbonat hat. Er untersuchte in Folge dessen eine Reihe anderer Nahrungsmittel auf ihren Gehalt an Kalicarbonat (Pottasche). Nach ihm enthalten in einer Unze:

Grosse Kartoffeln (gekocht)	1·875	Gran
Kleine Kartoffeln (roh)	1·310	»
Limonensaft	0·852	»
Citronensaft	0·846	»
Unreife Orangen	0·675	»
Hammelfleisch (gekocht)	0·673	»
Ochsenfleisch (roh)	0·599	»
Pöckelfleisch (leicht gesalzen)	0·572	»
Erbsen	0·529	»
Ochsenfleisch (gesalzen)	0·394	»
Zwiebeln	0·333	»
Weizenbrod	0·258	»
Käse (holländischer)	0·230	»
Weizenmehl (bestes)	0·100	»
Hafermehl	0·054	»
Reis	0·010	»

Auf diese Untersuchung hin stellt Garrod die Theorie auf, dass in letzter Linie in der zu geringen Zufuhr von pflanzensaurem Kali die Ursache des Scorbuts zu erblicken sei, und namhafte Autoren, vor Allen J. v. Liebig und Hirsch, schlossen sich ihm an.

Welche Rolle die Kartoffel dem Scorbut gegenüber einnimmt, erhellt auch aus der Feststellung, dass diese Krankheit in dem Masse an Ausbreitung abgenommen hat, als der Kartoffelbau sich ausdehnte. Wie kümmerlich überhaupt in früheren Jahrhunderten die Gemüsecultur betrieben wurde, zeigt uns die eine Mittheilung von Hirsch, dass Katharina von Arragonien, Gemahlin Heinrich VIII., um zum Genusse eines Salates zu kommen, ihren Gärtner nach den Niederlanden senden musste, um das Material dazu hier zu beschaffen.

Ausnahmslos allerdings hat sich der Scorbut nicht unter Verhältnissen entwickelt, bei denen ein Mangel an vegetabilischer, und zwar pottaschereicher Kost vorlag. Auch für diesen Punkt bringt Hirsch eine grosse Reihe von Beispielen. Es geht auch Niemand so weit, zu behaupten, dass nun alle anderen Noxen ausser Betracht kämen, im Gegentheil beweisen gerade die Ausnahmen, dass ihnen zum Mindesten eine grosse, prädisponirende Bedeutung beizumessen ist. Man kann sich auch vorstellen, dass bei den erwähnten Ausnahmen zwar hinreichend Kali dem Körper zugeführt wurde, dieser aber aus irgend welchen Gründen,

vielleicht eben in Folge der Einwirkung einer Reihe von anderweitigen Schädlichkeiten, nicht im Stande war, das aufgenommene Kali genügend zu assimiliren. Erwähnt sei noch die Ansicht von Bunge, der in dem übermässig ausgedehnten Genuss von gesalzenem Fleisch deshalb eine directe Krankheitsursache erblicken zu können glaubt, weil durch die Pökelung dem Fleisch die Salze und somit auch der Kaligehalt entzogen werden.

Wie bestechend aber auch immer die Kalitheorie sein möge, absolut beweisend ist auch sie nicht und steht auch damit nicht im Widerspruch, dass der Scorbut trotzdem eine Infectionskrankheit sein könne. Vielleicht lässt sich der Scorbut als eine Infectionskrankheit auffassen, nicht contagiöser Natur, hervorgerufen durch einen Mikroorganismus, welcher in einem kaliarmen Körper den günstigen Boden für seine Entwicklung findet.

Pathologische Anatomie.

Das Hauptmerkmal der an Scorbut verstorbenen Individuen bilden die, meist mit Ausnahme des Gesichts, zahlreich über die Haut ausgesäten Petechien und Ekchymosen auf schmutzig-graugelbem Grunde. Daneben treten recht frühzeitig Leichenflecke auf. Typisch ist auch, dass die Starre meist sehr gering ist und eine schnell beginnende Fäulniss sich bemerkbar macht. Die unteren Extremitäten insbesondere sind häufig ödematös. Bei einer mikroskopischen Untersuchung der Blutflecken findet man bei den kleineren als Austrittsstelle des Blutes gewöhnlich das Capillarnetz in der Umgebung der Haarbälge, die grösseren stammen ganz verschieden aus oberflächlicheren oder tieferen Schichten der Lederhaut. Die ausgetretenen rothen Blutkörperchen zeigen alle Stadien des Verfalles, das umliegende Gewebe ist von Blutfarbstoff in den verschiedenen Farben imbibirt.

In dem Unterhautbindegewebe und in den Muskeln findet man als Ursache der Verhärtungen Blutinfiltrationen mannigfachster Art, theils diffus, theils scharf abgegrenzt; je nach dem Alter von verschiedener Farbe und Consistenz. Bei alten, nicht zurückgebildeten Herden trifft man statt der Fibringerinnsel derbe, schwielige Bindegewebsmassen, in deren Umgebung das Muskelgewebe theils contrahirt, theils atrophirt ist und die Sehnen in grosser Ausdehnung mit den Muskeln verwachsen oder so verhärtet sind, dass eine Bewegung nicht mehr stattfinden kann. Auf diese Weise entstehen Gelenksteifigkeiten und Verkrümmungen, wie der noch zu erwähnende Klumpfuss. In den Gelenkhöhlen findet man zuweilen einen serösen oder auch blutigen Erguss. Die Wandungen sind hiebei gewöhnlich nicht verändert. Bestehen jedoch

Hämorrhagien, so sieht man meist mehr oder weniger ausgedehnte Verschwärungen der Gelenkkapsel, Blutergüsse zwischen Knochen und Knorpel und breiige Erweichung der Epiphyse. An den Knochen findet man, entsprechend den klinischen Erscheinungen, Blutergüsse zwischen Periost und Knochen, in den verschiedenen Stadien der Gerinnung oder des Zerfalles, Ulcerationen des Periosts, nekrotische Veränderungen des Knochens. Manchmal sieht man auch die Muskelinsertionen durch dieselben gelockert. Auch in das Innere des Knochens hinein, besonders in die Spongiosa, finden Blutergüsse statt. Am Knochenmark hat man lymphoide Umwandlung beobachtet.

Die Mundschleimhaut ist bis auf das Zahnfleisch wenig verändert, hin und wieder sieht man hämorrhagische und ulceröse Flecke. Das Zahnfleisch ist geschwollen, mässig geröthet, vollkommen durchsetzt von rothen Blutkörperchen. In älteren Fällen besteht eine derbe Verdickung in Folge von Bindegewebswucherungen. Gewöhnlich ist die Oberfläche ulcerirt oder verschorft. Babes unterscheidet mikroskopisch fünf Schichten, die er in der Reihenfolge von aussen nach innen, folgendermassen beschreibt: 1. Die obere Schicht ist grösstentheils von Epithel entblösst, mässig dick, blass, einer Diphtheriemembran ähnlich, mit wenigen Kernfragmenten, und von verschiedenen Bakterien, besonders Streptococcen, durchsetzt. 2. Eine etwa 0·1 mm dicke Schicht, ohne Structur; sie erweist sich bei Färbung mit Löffler-Blau als Filz von krummen, oft wellig gebogenen, langen, äusserst feinen Bacillen, die sich in Form von Büscheln oder Zügen auch in die tieferen Gewebstheile und in die oberflächliche Schicht erstrecken. In der letzteren lassen sie aber körnigen Zerfall erkennen. 3. Ein- und mehrkernige Rundzellen. 4. Schleimhautgewebe, durch Oedem und körniges Exsudat geschwollen, mit zahlreichen Bacillen der unter 2. beschriebenen Art. In den Gefässwandungen und ihrer Umgebung geschwollene Spindelzellen, mit reticulirtem und durch Methylenblau gut färbbarem Protoplasma. 5. Stark erweiterte, grössere Gefässe mit grossen Spindelzellen in den Wandungen. In dem die Gefässe strotzend anfüllenden Blute findet man verschiedene Zellenmassen, reichlich mehrkörnige Leukocyten, Endothelien, Mastzellen, aber keine Bakterien.

Auch Pleuren und Pericardium sind häufig mit Hämorrhagien übersäet, Brustfellraum und Herzbeutel enthalten bis zu sehr grossen Mengen leicht blutiger Flüssigkeit oder reines Blut. Nicht selten sind fibrinöse Auflagerungen. Der Herzmuskel ist blass, schlaff, oft von Hämorrhagien durchsetzt, manchmal fettig degenerirt. Die Klappen sind meist intact, zeigen jedoch bisweilen Merkmale einer acuten Endocarditis verrucosa und ulcerosa. In den Lungen gewöhnlich blutiges Oedem, hypostatische Verdichtungen hinten unten; bisweilen, als Zeichen einer

bösartigen Complication, croupöse Pneumonien; hämorrhagische Infarcte, selten Gangrän. Schleimhaut der Luftwege oft mit Petechien übersäet und von blutigem Schleim bedeckt, Larynxödem.

In der Peritonealhöhle ein gleiches Verhalten, wie in den Pleurahöhlen, jedoch trifft man die Veränderungen seltener an, auch zeigen sie geringere Grade.

Die Schleimhaut des gesammten Verdauungstractus zeigt ebenfalls feinste Blutaustritte, aber auch ulceröse Substanzverluste. Besondere Veränderungen finden sich am Colon in denjenigen Fällen, die mit blutigen Stühlen einhergingen. Die Schleimhaut ist geschwollen, brüchig, mit einer blutigen Masse bedeckt, die sich leicht abschaben lässt. Das darunter liegende Gewebe ist erweicht oder in gänzlichen Zerfall begriffen. Es kommen auch Fälle vor, bei denen die Veränderungen auf die Follikel beschränkt sind, welche ulcerirt und von dichter blutiger Infiltration umgeben sind. In allen diesen Fällen ist Magen- und Darminhalt mit Blut gemischt. An den grossen, drüsigen Organen des Bauches, Leber und Pankreas findet man ausser bisweilen Hämorrhagien und Verfettungen meist keine nennenswerthen Veränderungen. Nur die Milz ist gewöhnlich in Folge erhöhten Blutreichthums vergrössert, weich, selbst zerfliessend und zeigt zuweilen Infarcte. Die Nieren weisen am seltensten krankhafte Veränderungen auf, nur wenn im Urin sehr viel Eiweiss enthalten war, ist mehr oder weniger fortgeschrittene parenchymatöse Nephritis zu constatiren, während geringere Grade von Albuminurie keine Spuren zurücklassen. Infarcte gehören zu den Seltenheiten, dagegen begegnet man bisweilen Hämorrhagien der Kapsel und in den Schleimhäuten der Harnwege.

Symptomatologie.

Die Hauptsymptome des Scorbuts bestehen in einer hochgradigen Veränderung des Zahnfleisches, die durch Schwellung, Lockerung, Blutungen, häufig auch Geschwürsbildung und Gewebseinschmelzung, begleitet von unausstehlichem Foetor ex ore, gekennzeichnet wird, sodann in zahlreichen Blutungen in Haut, Schleimhäute, seröse und Gelenkhöhlen, in die Augenhöhle und unter das Periost, mit daran sich anschliessenden, oder sich daraus ergebenden weiteren Störungen, sowie in einer allgemeinen Kachexie schwerster Art.

Die beginnende Kachexie ist meist das erste und eine Zeit lang das einzige Symptom der für gewöhnlich langsam einsetzenden Krankheit. Zunächst fühlen sich die Kranken müde und energielos, ohne dass sie von vorneherein zu jeder Thätigkeit unfähig wären, die Müdigkeit nimmt aber stetig zu, geringe Anstrengungen schon werden als sehr schwere empfunden, verursachen Athembeklemmung, Herzklopfen. In der Folge

treten zu diesen ganz allgemeinen Beschwerden Gliederschmerzen, zuweilen auch Gelenkschmerzen, die beide einen vollkommen rheumatoiden Charakter tragen, zwar alle Körpertheile betreffen können, sich aber vornehmlich in den unteren Extremitäten localisiren. Mit der zunehmenden Schwäche und Empfindlichkeit bei Anstrengungen gehen ein zunehmendes Frostgefühl und grosse Schläfrigkeit einher, welch letztere durch häufiges Schlummern durchaus nicht verringert zu werden pflegt. Der Appetit liegt manchmal gänzlich darnieder, häufig besteht, wie bei manchen Bleichsüchtigen, ein Bedürfniss nach sauren Speisen, oft aber begegnet man einer Esslust wie bei Typhusreconvalescenten, die sogar so gesteigert sein kann, dass jede Empfindung für die bessere oder schlechtere Beschaffenheit der betreffenden Speise verloren geht, ohne dass jedoch ein entsprechendes Durstgefühl damit Hand in Hand ginge.

In demselben Masse, wie das Krankheitsgefühl fortschreitet, macht sich auch äusserlich die zunehmende Krankheit bemerkbar. Der Gesichtsausdruck wird leidend und schwermüthig, die Frische der Hautfarbe weicht einer cyanotischen Blässe, die sichtbaren Schleimhäute zeigen livide Färbung, die Augen fallen ein, sind matt und von Ringen umgeben. Die Haut des Körpers verliert Glanz und Geschmeidigkeit, wird trocken und spröde und schilfert zuweilen wie bei der Pityriasis der Greise ab, hin und wieder nimmt sie eine gänsehautähnliche Beschaffenheit an den Streckseiten von Armen und Beinen an. Opitz beobachtete auch schon im Beginne der Erkrankung bräunliche Flecken auf der Haut, von verschiedener Grösse und Form, ähnlich der Bronzefärbung, die erst gegen Ablauf der ganzen Erkrankung zu verschwinden pflegten. Fieber ist im Anfang meist nicht vorhanden. — In demselben Masse wie der Kräfteverfall sich steigert, ist auch eine fortschreitende Abmagerung zu beobachten.

Der Puls nimmt an Spannung und Grösse ab und erscheint verlangsamt, sobald aber der Kranke verhältnissmässig geringe körperliche Anstrengungen ausübt, nimmt er vorübergehend an Fülle und Frequenz zu, wobei gleichzeitig die subjective Empfindung des Herzklopfens eintritt, ohne dass sowohl in Ruhe, wie nach Bewegung die physikalische Untersuchung des Herzens Auffälliges ergäbe. Aehnlich verhält es sich auch mit der Athmung, beziehungsweise der Untersuchung der Lungen; nach Anstrengungen nimmt allerdings die Athmung einen beschleunigten, oft keuchenden Charakter an.

Manchmal fehlen diese Vorläufer vollständig, und die Krankheit setzt gleich mit den ihr charakteristischen Symptomen ein, meist aber gehen sie letzteren einige Zeit lang voraus, die zwischen mehreren Tagen, gewöhnlich acht bis vierzehn und, in Ausnahmsfällen, vielen Wochen variiren kann. Wie schon Eingangs erwähnt, ist der vornehmste Platz

dieser charakteristischen Zeichen des Scorbutes das Zahnfleisch und zwar, wie gleich vorweg betont sein mag, werden fast ausschliesslich diejenigen Zahnfleischpartien ergriffen, die thatsächlich bezahnten Kieferstellen entsprechen, so zwar, dass z. B. bei Kindern und Greisen Stellen, an denen noch keine Zähne hervorgebrochen, beziehungsweise an denen sie bereits ausgefallen sind, verschont bleiben. Wo dagegen durch cariöse Processe die Zähne theilweise zerstört sind, oder nach Schwund der Kronen die Alveolen noch mit Wurzeln bewehrt sind, etablirt sich die Krankheit mit besonderer Vorliebe. Auch ist zu bemerken, dass meist nur und besonders im Anfange das vordere Zahnfleisch, und nicht auch die übrige Mundschleimhaut in erheblicherem Masse in Mitleidenschaft gezogen wird.

Der Process pflegt nun in folgender Weise zu verlaufen: Zunächst beginnt der äussere Zahnfleischrand, besonders an den Zacken, die in den Zwischenräumen je zweier Zähne sich vorschieben, anzuschwellen und sich von der Unterlage abzuheben, wobei er gleichzeitig eine tief blaurothe Färbung annimmt. Diese Färbung ist nicht nur der Ausdruck einer ödematösen Hyperämie, sondern meist auch einer hämorrhagischen Infiltration, wodurch sie sich in bestimmter Weise von der bei anderen Stomatitiden unterscheidet. Sehr bald verbreitet sich die ergriffene Zahnfleischzone, die geschwollenen Partien verursachen recht unangenehme Schmerzen und, ein ganz besonders charakteristisches Symptom, mässiger Druck oder gar einfache Berührung veranlassen profuse Blutungen. Je länger die Krankheit dauert und einen je heftigeren Charakter sie annimmt, umso mehr nimmt die Affection des Zahnfleisches an räumlicher Ausdehnung zu, wobei gleichzeitig die Schwellung immer erheblicher wird, so dass oft von den Zähnen fast nichts zu sehen bleibt. Gleichzeitig entwickelt sich ein höchst unangenehmer Geruch aus dem Munde, der im weiteren Verlauf ganz unerträglich stinkend wird. Die entzündliche Schwellung entwickelt sich oft noch weiter, es bilden sich diphtherieähnliche, der Schleimhaut fest aufsitzende, schmutzig grauweisse Auflagerungen, nach deren Entfernung die Schleimhaut einen mehr oder weniger grossen Substanzverlust erleidet, und eine blutende, sehr schmerzempfindliche Oberfläche zurückbleibt. Manchmal auch verjaucht die Schleimhaut geradezu, an ihrer Oberfläche ist eine stinkende, schmierige, eiterige Masse zu bemerken, deren obere Schichten sich ablösen und mit dem Speichel ausgespien werden. Dauert dieser Zustand längere Zeit an, so kann das Zahnfleisch so weit zerstört werden, dass die Alveolen in grösserem Umfange blossgelegt werden, die Zähne sich lockern und ausfallen. Es ist begreiflich, wie qualvoll ein solcher Zustand von den unglücklichen Kranken empfunden wird, insbesondere, da mit der Steigerung dieser Erscheinungen gewöhnlich eine solche aller anderen

Symptome Hand in Hand geht, vor Allem und ganz besonders eine Steigerung der ausserordentlich schweren Kachexie. Diese letztere, auf welche Immermann ein grosses Gewicht legt, ist wohl nicht so sehr die Folge der verschiedenen schweren Localerscheinungen, als sie vielmehr, wie sie die Krankheit einleitet, auch in allen Phasen derselben ihr Hauptmoment ausmacht und bestimmend für die Intensität der Einzelerscheinungen wird.

Als zweite Localisation der letzteren kommt in hervorragendster Weise die äussere Haut in Betracht. Schon recht frühzeitig und mit dem Steigen der Allgemeinkrankheit fortschreitend, treten kleine Petechien auf, von 1—5 mm und mehr Durchmesser, so dass die Haut oft einen Anblick darbietet, als ob sie geradezu mit Blut bespritzt wäre. Sie finden sich zunächst und am meisten an den unteren Extremitäten, verbreiten sich aber über den gesammten Körper und werden in allen Phasen der Farbenveränderung und Rückbildung des Blutfarbstoffes angetroffen. Während diese kleinsten Hämorrhagien gewöhnlich sich nicht oder kaum merklich über das Niveau der Haut erheben, werden auch prominentere Efflorescenzen beobachtet, kleinere knötchenförmige Erhabenheiten, die je nach ihrer Grösse als Lichen scorbuticus oder Akne scorbutica bezeichnet werden. Nicht selten wird die Epidermis von einer blutigen Flüssigkeit bläschenartig in die Höhe gehoben, so dass von einem Herpes scorbuticus die Rede ist; in manchen Fällen nehmen diese Bildungen einen grösseren Umfang an — Pemphigus scorbuticus — oder es kommen ausgedehnte Flächenblutungen, Ekchymosen von unregelmässiger Form, andererseits wieder oft brettharte, streifenförmige, striemenartige Blutinfiltrate der Haut zu Stande. Alle diese Erscheinungen entstehen durchaus spontan, es genügt aber ein ganz geringer mechanischer Anreiz, oft nur eine einfache Berührung der Haut, um ihr Auftreten in ganz erheblichem Masse zu vermehren. Ganz besonders sind hiezu zu rechnen die zufälligen Contusionen der Gliedmassen, wenn die Kranken sich an den Gegenständen ihrer Umgebung in geringfügiger Weise stossen, oder der Druck des Rückens, des Gesässes und der Waden auf unebene Betttheile, Falten im Betttuch und dergleichen. Dadurch, dass sich immer neue Eruptionen mit den zu verschiedenen Zeiten aufgetretenen und nun die verschiedenartigsten Färbungen zeigenden vermischen, wird der Anblick des Scorbutkranken ein höchst eigenartiger und prägnanter. Sehr oft bleibt es aber nicht blos bei diesem Anblick. Wenn z. B. die bläschenartigen Eruptionen aufplatzen, so ist manchmal die Folge eine Rupia scorbutica, die freigelegten Hautstellen ulceriren, es kommt zur Bildung schmutziger, blutig-schwärzlicher Krusten, unter denen das Cutisgewebe eiterig zerfällt. Sogar einfache Ekchymosen können zu Geschwürsbildung führen, besonders wenn ihr Aufbrechen durch eine geringfügige Läsion

begünstigt wird, andererseits ist der Scorbut sehr geeignet, eben vernarbte Hautgeschwüre wieder zum Aufbrechen zu bringen, oder vorhandene erheblich zu verschlimmern. Ueberhaupt liegt es im Wesen dieser eigenartigen Krankheit, dass fast alle an dem Körper, der scorbutisch erkrankt, bereits vorher vorhandenen pathologischen Erscheinungen eine ganz bedeutende, oft verhängnissvolle Steigerung erfahren, und dass insbesondere, wie wir bereits bei Besprechung der Aetiologie gesehen haben, solche Individuen befallen werden, die sich in einem marastischen Zustande befinden oder bereits anderweitig erkrankt sind. In den letzteren Fällen ist es oft äusserst schwierig, festzustellen, ob gewisse Symptome auf Conto der einen oder der anderen Krankheit zu rechnen sind.

Die kleineren Blutergüsse in die Haut befinden sich sehr häufig dicht an den Haarbälgen und erscheinen von dem zugehörigen Härchen durchbohrt. Indessen brechen diese Haare bald ab und gehen zu Grunde. Auch die Umgebung der Nägel ist ein bevorzugter Platz für die Hämorrhagien, wenn indess diese letzteren in Eiterung übergehen, verbreitet sich häufig der Process auf das Nagelbett, so dass es zu einer Paronychia, beziehungsweise Onychia scorbutica kommt, in deren Folge der Nagel abstirbt. Die Geschwüre an den übrigen Hautstellen, besonders an den unteren Extremitäten, wie auch am Gesäss, können eine ausserordentliche Ausdehnung annehmen. Theils sind sie mit dunklen festen Krusten bedeckt, theils zeigen sie eine schmutzige Grundfläche, die von zerfallenen, blutig-eiterigen Gewebsfetzen bedeckt ist, oder aber es sind auch mehr squamose Granulationen zu sehen, die bei leichtester Berührung bluten. Meist sondern die Geschwüre permanent eine dünne, blutig-eiterige, manchmal sogar jauchige und schauderhaft stinkende Flüssigkeit ab. Abgesehen davon, dass es vor einer allgemeinen Besserung auch selten zu einer Vernarbung der Geschwüre kommt, breiten sich dieselben häufig weiter in die Nachbarschaft, oder sogar in die Tiefe aus, wobei es nicht selten zu einer Arrosion grösserer Gefässe und damit zu erheblichen Blutungen kommt, die einen letalen Charakter annehmen können. Aber auch ohne diesen verhängnissvollen Ausgang sind die Hautgeschwüre von übler Bedeutung, da sie durch die reichliche Secretion den Organismus erheblich schwächen.

Neben diesen in die Tiefe dringenden Geschwüren kennen wir eine andere Art, die zwar dasselbe Bild darbieten, die aber durch ein Vordringen des Processes aus der Tiefe nach der Oberfläche zu Stande kommen, und die Ausgänge darstellen von den Erkrankungen des subcutanen Bindegewebes und der Muskeln. Wiederum sind die unteren Extremitäten Hauptsitz derselben, insbesondere ist es die Umgebung der Achillessehne und die Kniekehle. Im Anfange bemerkt man eine zunächst weiche, aber zunehmend härter, zuletzt bretthart werdende

Geschwulst: die Haut darüber ist nicht verschieblich, auch ist die Geschwulst nicht immer von der Umgebung scharf abgrenzbar. Ueber der Geschwulst ist die Haut lebhaft geröthet, ödematös, glänzend, heiss und schmerzhaft. Nach einigen Tagen lassen diese Erscheinungen nach, die Röthe macht einem trüberen Braun Platz. Je nachdem schwindet dementsprechend auch der tiefer gelegene Herd, oder er ist noch einige Zeit durch die Haut hindurchzufühlen, während diese selbst längere Zeit abschuppt und schliesslich dunkler pigmentirt bleibt. Bildet sich die Geschwulst aber nicht zurück, so kommt es mit zunehmender Anschwellung zugleich zu einer Verdünnung der Haut, deren rothe Färbung mehr und mehr ins Bläuliche übergeht, bis schliesslich die Geschwulst durchbricht und eine Menge mit Blut gemischter, zerfallener, manchmal gangränöser Gewebsmasse entleert wird. Das Resultat ist ein tiefes Ulcus. Nicht immer ist indess der Verlauf ein solch acuter, sondern Schwellung und Verhärtung treten viel langsamer ein. Schmerzen und Fieber fehlen, dementspechend auch die Erscheinungen der Haut, welch letztere lediglich die Färbungen einer kommenden und schwindenden Sugillation zeigt, stärker oder schwächer ausgeprägt, je nachdem der Process oberflächlicher oder tiefer sich abspielt. Es ist natürlich, dass solche Herde für die Muskeln eine erhebliche Beeinträchtigung der Function in sich schliessen, ob sie nun in den Muskeln selbst oder im benachbarten Bindegewebe gelegen sind. Wenn Muskelerkrankungen gleichzeitig mit Bindegewebserkrankungen auftreten, ist es für den Untersucher nicht möglich, diagnostisch dieselben von einander zu trennen. Es kommen aber in den Muskeln auch ganz isolirte Herde vor, die sich dadurch auszeichnen, dass die bedeckende Haut kaum verändert erscheint. Auch sie sind in den Erscheinungen, die sie hervorrufen, sehr variabel, theils circumscript, theils diffus, schmerzhaft und schmerzlos, acut fieberhaft oder langsam und ohne Fieber einsetzend und verlaufend.

Fast alle Aeusserungen des Scorbuts an anderen Organen und Körpertheilen stehen unter dem Hauptzeichen dieser Krankheit, dem der Hämorrhagien, und so finden wir beinahe an allen Organen, je nach ihrem anatomischen Sitz, innere oder äussere Blutungen. Sehr gefürchtet seit langer Zeit ist das heftige Nasenbluten, welches zwar nicht so gar sehr häufig auftritt, indess selten ohne Tamponade zum Stillstande zu bringen ist und häufig genug zum Tode führt. Auch diese Blutungen entstehen weit seltener spontan, als in Folge geringfügiger Verletzungen der Nasenschleimhaut, wie sie besonders durch starkes Schneuzen hervorgerufen werden. Die Thatsache, dass es meist eines äusseren Anlasses bedarf, um bei dem scorbutisch afficirten Körper gewisse, dieser Krankheit eigenthümliche Erscheinungen hervorzurufen, glaubt Immermann zu einer Erklärung dafür heranziehen zu können, dass das Zahnfleisch der

Prädilectionssitz dieser Erscheinungen ist. Er ist der Ansicht, dass auch diese Stomatitis marginalis eine secundäre ist, insofern nämlich das Zahnfleisch im Verhältniss zu der Zartheit seines histologischen Baues so vielfach und so stark allerlei mechanischen, chemischen und thermischen Insulten ausgesetzt ist (beim Erfassen und Zerkleinern harter und grober Nahrungsmittel, beim Genusse scharfer Speisen, heisser Getränke etc.), zumal die Entwicklung der Zahnfleischaffection anscheinend immer an die Existenz von Zähnen in den Kiefern — also an die Procedur des Kauens — gebunden sei.

An dieser Stelle mag auch hervorgehoben werden, dass nicht ganz ausnahmslos das Zahnfleisch der Hauptangriffspunkt der Krankheit, oder wenigstens der erste typische ist, sondern dass sehr schwere Fälle ohne Betheiligung des Zahnfleisches einhergehen können, wie überhaupt die Reihenfolge der einzelnen Symptome oder die Zahl der in Mitleidenschaft gezogenen Organe eine höchst variable ist.

Zuweilen beobachtet man Hämatemesis, häufiger Darmblutungen. Letztere pflegen besonders einzutreten, wenn der Darm zu lebhafter Peristaltik angeregt wird, z. B. also nach Darreichung von Abführmitteln; ihre Entstehung ist dann ebenso zu verstehen, wie die der Epistaxis nach starkem Schneuzen, andererseits können sie aber auch Symptome einer nicht gar zu selten gleichzeitig bestehenden Darmruhr sein. — Auch aus dem uropoetischen Apparat entstammen vereinzelt Blutungen, ebenso aus den Lungen, hier aber meist nur, wenn gleichzeitig eine andere Erkrankung derselben besteht, wie Tuberculose, Pneumonie etc.

Gegenüber diesen an die Oberfläche tretenden, beziehungsweise aus Organen, welche Communicationen nach aussen haben, stammenden Blutungen gibt es nun eine grosse Reihe solcher, die sich in Innenhöhlen oder auch in die Organe selbst hinein ergiessen, und welche eine sehr schwere Complication des Leidens darstellen, derart, dass sie die schon aufs Aeusserste gesteigerte Hinfälligkeit noch vermehren, oder aber gar zur unmittelbaren Todesursache werden können. Hiezu zählen in erster Linie die pleuralen und pericardialen Ergüsse, die theils als nicht entzündlicher Hämothorax aufzufassen sind, dessen Bestehen dann zuweilen zu einer Entzündung der Serosa führt, theils direct entzündliche hämorrhagische Ergüsse darstellen. Niemeyer beobachtete Fälle, bei welchen diese Ergüsse sogar resorbirt wurden.

Auch Blutungen aus den Meningen sind beschrieben worden, gehören allerdings zu den selteneren Vorkommnissen und führen meist sofort unter dem Bilde der Apoplexie den Tod herbei. Häufiger dagegen sind Blutungen des Auges und seiner Umgebung, und zwar findet man Blutungen unter die Conjunctiva, die zur Abhebung derselben

führen, und von solcher Ausdehnung, dass sie unter dem Augenlid hervorquillt und oft den Augapfel in grösserem Masse überdeckt. Ferner beobachtet man Blutungen in die vordere Augenkammer, zugleich mit Iritis, Chorioiditis haemorrhagica. Diese Erscheinungen können sich sowohl gänzlich zurückbilden, als auch zu entsprechenden dauernden Veränderungen führen. Entsetzlich sind aber bei ganz schweren Fällen meist doppelseitige Panophthalmititiden, die schliesslich zu einer gänzlichen Einschmelzung der Augen führen, Fälle, die stets tödtlich verlaufen.

Eine Species für sich bilden die eigenartigen Erkrankungen der Knochen, Knorpel und Gelenke. An den Knochen kommt es, besonders nach mechanischen Verletzungen, die aber durchaus nicht so gar heftig zu sein brauchen, zu Hämorrhagien oder entzündlichen periostitischen Ausscheidungen zwischen Periost und Knochen. Die Folge sind Anschwellungen von ziemlicher Härte und grosser Schmerzhaftigkeit, die sich sehr langsam zurückbilden, oder aber auch zu einer örtlichen Nekrose und Sequesterbildung führen können. An den Epiphysen kommt es zur Abhebung der Knorpelüberzüge. Am meisten werden auch hier die langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten ergriffen, nächstdem die der oberen, sehr häufig auch die Rippen, an denen der Process zu Ablösungen vom Sternum führt. Und wie der Scorbut verschlimmernd auf so manche intercurrirende Erkrankung wirkt, so sieht man auch bei frischen oder sich bildenden Knochennarben eine Erweichung der Callusmassen eintreten. — Von grosser Bedeutung, besonders wegen der damit verbundenen arthritischen Schmerzen, sind die, ebenfalls meist hämorrhagischen, Ergüsse in Gelenkhöhlen. Sofern überhaupt ein allgemeiner Ausgang in Heilung stattfindet, werden sie für gewöhnlich resorbirt, ohne dass Ankylosen entstehen.

Neben diesen ganz typischen Scorbuterscheinungen beobachtet man Milzschwellungen, die aber keineswegs als specifisch anzusehen sind. Eine häufige, prädisponirende, oder besonders leicht nebenher acquirirte Erkrankung ist ausser der schon erwähnten Dysenterie die Malaria, auf welche oft solche Milzschwellungen zurückzuführen sind. Indess kommen sie auch in uncomplicirten Fällen vor. Verhältnissmässig geringfügig ist meistens die Betheiligung der Nieren, nur zuweilen wird vorübergehend Albuminurie angetroffen.

Im Blut hat man, wenn man von den zweifelhaften Klebs'schen Monaden absieht, nichts Charakteristisches gefunden, der Befund entspricht vielmehr im Grossen und Ganzen demjenigen bei schweren Anämien. Der Hämoglobingehalt ist vermindert, und bei schweren Fällen nicht nur die Zahl der rothen Blutkörperchen, sondern auch deren Gehalt an Hämoglobin. Poikilo- und Mikrocyten habe ich selbst wiederholt gefunden, insbesondere die früher von mir beschriebenen Pessarformen.

Penzoldt berichtet ausserdem noch von gekörnten, zum Theil stark lichtbrechenden Körperchen im Blute, die er als Vorstufen der rothen Blutkörperchen anspricht. Auch Makrocyten sollen in auffallend grosser Zahl gefunden worden sein. Nach den Angaben von Laboulbène ist die Zahl der weissen Blutkörperchen ausserdem vermehrt, was ich nach eigenen Beobachtungen nicht bestätigen kann.

Ueber den Eisengehalt des Blutes lauten die Angaben widersprechend, nach Opitz und Schneider soll er etwas vermehrt, nach Duchek annähernd normal, und nach Becquerel, Rodier und Chalvet stark herabgesetzt sein. Letzterer will auch eine Abnahme des Kaligehaltes festgestellt haben. v. Jaksch fand Gallenfarbstoff.

Der Urin ist häufig von dunkler Färbung, was Kretschy einer Zunahme des normalen Farbstoffes zuschreibt, hervorgerufen durch den grösseren Zerfall von rothen Blutkörperchen. Die Quantität des Urins ist in schweren Fällen, besonders während des Ansteigens der Krankheit, stark herabgesetzt; das Vorkommen von Eiweiss in sehr verschiedenen Mengen haben wir bereits betont; nicht selten beobachtet man auch Peptonurie. Nach v. Jaksch stammt das Pepton nicht aus dem Blute selbst, sondern aus den zu gleicher Zeit bestehenden Hämorrhagien der Haut, des Unterhautzellgewebes etc. Ebendahin verlegt er auch den Ursprung des reichlichen Urobilins. Man hat naturgemäss dem Gehalte des Harns an Kali besondere Bedeutung beizumessen versucht, doch lauten die Angaben über die gefundenen Mengen sehr widersprechend. Die Phosphorsäure soll vermehrt sein; zweifellos ist der Gehalt an Harnsäure ein sehr grosser, besonders auf der Höhe der Krankheit, er nimmt aber nach v. Jaksch mit beginnender Besserung schnell ab.

Werfen wir einen Blick auf die grosse Zahl schwerer Einzelerscheinungen zurück, so müssen wir hervorheben, dass man, in Deutschland wenigstens, jetzt nur noch selten die ganz schweren Krankheitsformen zu sehen bekommt. Häufig beschränken sich die Symptome auf grosse Mattigkeit, Gelenk- und Gliederschmerzen, vereinzelte Haut- und Zahnfleischblutungen, ohne wesentliche anatomische Veränderungen des Zahnfleisches sowohl, wie der übrigen Organe; auch ist dann der ganze Krankheitsverlauf ein verhältnissmässig kurzer.

Die scorbutische Erkrankung endet mit Tod, gänzlicher oder theilweiser Genesung.

Im Allgemeinen vollzieht sich letztere äusserst langsam, und es dauert Wochen und Monate, bis die einzelnen Processe abgelaufen sind. Die Erkrankung des Zahnfleisches, sofern es nicht zu Substanzverlusten gekommen war, bildet sich im Allgemeinen völlig zurück, die Schwellung verschwindet, es kommt zu gänzlicher Wiederherstellung. Andererseits aber bleiben auch ständige Veränderungen bestehen, in Form einer hyper-

plastischen Verdickung des Gewebes, welche aber keinerlei Beschwerden verursacht. Die Substanzverluste müssen natürlich zu mehr oder minder ausgedehnten Vernarbungen führen. — Von den Processen in der Haut verlaufen am einfachsten die kleinen Hämorrhagien, die alle Stadien der Veränderung des Blutfarbstoffes durchlaufen, um schliesslich gänzlich zu verschwinden. Auch die Hautgeschwüre nehmen mit der Besserung des Allgemeinbefindens einen gutartigen Charakter an, ihre Oberfläche reinigt sich, es kommt schliesslich zur Ueberhäutung, nach welcher allerdings an den betreffenden Stellen für lange Zeit eine dunklere Pigmentirung bestehen bleibt. Die Schwellungen der Muskeln und des Bindegewebes gehen ebenfalls allmälig zurück, allerdings ausserordentlich langsam, so dass Reste derselben oft noch lange Zeit nach völliger Genesung nachweisbar bleiben. Nicht selten aber kommt es, wie beim Zahnfleisch, zu Bindegewebswucherungen, deren Folge dauernde Contracturen oder Feststellungen von Muskeln und Gelenken sein können, als welche z. B. sich zuweilen Klumpfussbildung zeigt.

Von Seiten des Nervensystems ist noch einer eigenthümlichen Complication zu erwähnen, deren Vorkommen zwar an sich von Scorbut unabhängig ist, die aber hin und wieder im Verlaufe dieser Krankheit auftritt, die Hemeralopie, Nachtblindheit, ein Zustand, bei dem das Sehvermögen in der Dämmerung und zur Nachtzeit mehr oder weniger aufgehoben ist.

Diagnose.

Angesichts der Prägnanz der Symptome, des ausgesprochen epidemischen Charakters der Krankheit und der aussergewöhnlichen Verhältnisse, unter denen sie meist aufzutreten pflegt, bietet die Diagnose des Scorbuts kaum erhebliche Schwierigkeiten. Solche können sich wohl nur da einstellen, wo es sich um sporadische Fälle handelt; und auch bei ihnen wird eine sorgfältige Anamnese, die sich insbesondere auf vorgängige Lebensverhältnisse und den Herkunftsort des Patienten zu erstrecken hätte, bald zum Ziele führen. Vergegenwärtigen wir uns nochmals, dass die allergrösste Zahl der Epidemien auf Schiffen, in Festungen und bei isolirten Truppentheilen, sowie in geschlossenen Anstalten aufgetreten ist, dass ferner ganz bestimmte ätiologische Momente, als höchst unhygienische äussere Lebensbedingungen und vor Allem unzweckmässige Ernährung vorangingen, so braucht es keines Nachweises, dass unter ähnlichen Verhältnissen die Krankheit gleich bei ihrem ersten Auftreten nicht leicht verkannt werden kann. Dazu kommt, dass bei der grossen Reihe der Localisationen nur sehr selten solche einzeln beobachtet, sondern fast durchwegs bei demselben Individuum

gleichzeitig in grösserer Zahl angetroffen werden. Ernstere diagnostische Verlegenheiten könnten also nur Einzelerkrankungen von besonders leichtem Charakter verursachen.

Von äusserlich erkennbaren Symptomen haben wir kennen gelernt zunächst die dem Auftreten der localen Erscheinungen fast ausnahmslos vorangehende und mit dem Fortschreiten der Krankheit zunehmende allgemeine Kachexie, sodann die mannigfaltigen Arten von Blutergüssen in die Haut, das tieferliegende Bindegewebe und die Muskeln, die zuweilen vorhandenen rheumatoiden Gelenkschmerzen und vor Allem die Affection des Zahnfleisches. Die Zahl der Krankheiten, mit denen Verwechslungen vorkommen können, ist eine sehr geringe. Zunächst die mit dem Scorbut eine gemeinsame Gruppe bildenden Hämophilie und Morbus maculosus Werlhofii. Beide haben aber in keiner Beziehung einen seuchenartigen Charakter; da sie im Uebrigen in den folgenden Capiteln genauer besprochen werden, so braucht wohl an dieser Stelle nicht näher auf dieselben eingegangen zu werden.

Hautblutungen, besonders Petechien und kleinere Ekchymosen, treffen wir allerdings bei einer ganzen Reihe von Kachexien (z. B. maligne Tumoren), die mit hämorrhagischer Diathese einhergehen. Bei Anwesenheit von rheumatoiden und Gelenkschmerzen kann gelegentlich wohl eine Verwechslung mit Peliosis rheumatica vorkommen. Sollte in solchen Fällen die Diagnose nicht anderweitig festgestellt werden können, so bleibt noch als bedeutungsvoll hervorzuheben, dass die scorbutischen Blutungen meist einen entzündlichen Charakter tragen, was bei den anderen durchaus nicht der Fall ist. Schliesslich bliebe noch zu betonen, dass es gegen den Scorbut ausgezeichnete therapeutische Massregeln gibt, mit deren Wirkung die betreffenden Erscheinungen zu schwinden pflegen, während wir den meisten der vorhin genannten Krankheit zum Theil leider machtlos gegenüberstehen.

Bei kleinen Kindern, besonders künstlich ernährten Säuglingen, findet zweifellos sehr häufig eine Verwechslung mit Barlow'scher Krankheit statt, zumal, wenn es sich um einen vereinzelten Fall handelt. Es existirt eine recht umfangreiche Literatur über Scorbut bei Kindern, bei deren Durchsicht man sich der Ueberzeugung nicht verschliessen kann, dass es sich in einem grossen Theil der Fälle um eben jene Krankheit gehandelt habe.

Prognose.

Während in den glücklicher Weise der Geschichte angehörenden Zeiten die Prognose des Scorbuts eine sehr schlechte war, kann man sie heute durchwegs eine gute nennen, insbesondere, wenn es sich nicht um allerschwerste Fälle handelt. Allerdings muss man bei Stellung der Pro-

gnose insofern vorsichtig sein, als auch bei mässig schweren Erkrankungen Zwischenfälle nicht ausgeschlossen sind, die einen unglücklichen Ausgang herbeiführen können. Je früher die Therapie einsetzen kann, umso günstiger sind die Aussichten, umso kürzer ist der Verlauf, allerdings dauert es fast stets recht lange Zeit, viele Wochen und oft Monate, bis der Patient seine volle Arbeitsfähigkeit wieder erlangt hat. Letztere ist natürlich nur in solchen Fällen zu erwarten, in denen die Krankheit sich erst in ihren leichteren Stadien gezeigt hatte, im umgekehrten Falle kann die Heilung meist nur eine unvollkommene sein. Und nur da, wo es zu keinerlei Substanzverlusten gekommen ist, wird man eine vollständige Restitutio ad integrum erwarten dürfen. Wie wir bei Besprechung der Symptomatologie schon gesehen haben, führen Ulcerationen des Zahnfleisches zu Narbenbildungen, oder es treten auch dauernde Verdickungen des Zahnfleisches ein; die Hautgeschwüre lassen ihre Narben zurück, die Knochenaffectionen, und vor Allem die schwieligen Bindegewebswucherungen und Muskelcontractionen, die Gelenkeiterungen, führen zu Ankylosen und dauernden Functionsstörungen.

Endet die Krankheit mit dem Tode, so hat der Kranke gewöhnlich sehr lange zu leiden und muss eine grosse Reihe der sich häufenden Erscheinungen durchmachen, bis er endlich an allgemeiner Erschöpfung zu Grunde geht. Indess kann auf mannigfaltige andere Weise ein frühzeitigerer Tod herbeigeführt werden. Hieher gehören vor Allem Blutungen von letalem Umfange, wie sie aus Zahnfleisch, Nasenschleimhaut, durch Hautgeschwüre arrodirten Arterien, aus den Verdauungswegen und der Harnblase stattfinden können. Noch häufiger werden Complicationen verhängnissvoll, insbesondere Dysenterie und croupöse Pneumonie, seltener maligne Endocarditis, deren Ursache wohl in dem Eindringen inficirender Keime von den Geschwüren aus zu suchen ist. Oft genug bedrohen auch die Ergüsse in den Pleuraraum und den Herzbeutel in Folge ihrer excessiven Ausdehnung das Leben, und schliesslich führt manchmal plötzliche Herzschwäche das Ende herbei, so dass nach stärkeren Bewegungen oder energischem Hochrichten der Kranke todt zurückfällt.

Behandlung.

Wenngleich die ätiologische Forschung noch nicht mit Sicherheit ergeben hat, auf welche Ursachen in letzter Linie die Entstehung des Scorbuts zurückzuführen ist, so hat sie doch mit hinreichender Klarheit erwiesen, welche Momente zum Ausbruch der Krankheit zusammenwirken, so dass der Weg gezeigt ist, durch Vorbeugung dem Ausbruch derselben entgegenzuwirken und dadurch, dass man den Kranken zuführt, woran es ihnen vorher gemangelt hat, dem Fortschreiten Einhalt zu

thun. Man muss zugeben, dass gerade beim Scorbut die Prophylaxe Grossartiges geleistet hat, deutlich reden die Zahlen, wenn man die ungeheueren Sterblichkeitsziffern der Schiffsexpeditionen aus dem 15. und 16. Jahrhundert der Thatsache gegenüberhält, dass in der englischen Kriegsmarine in dem Zeitraume von 1856—1861 die Zahl der Erkrankungen nur 1·05‰, in der österreichischen Kriegsmarine von 1863 bis 1871 nur 1% der Schiffsbesatzungen, 1871/72 0·34% betrug, und dass in der deutschen in der Zeit von April 1875 bis März 1880 nur 16 Fälle von Scorbut und 76 Fälle scorbutischer Munderkrankung vorkamen, also zusammen ein Erkrankungsverhältniss von 0·475 der gesammten Mannschaft.

In Russland schwankt nach Lissunow die Zahl der Scorbutkranken beim Militär zwischen 0·3—22·3‰, im Durchschnitt betrug sie bei der ganzen Armee von 1888—1892 1·8‰.

Gemeinsam für die Verhältnisse zu Wasser und zu Lande ist die Nothwendigkeit einer Fürsorge für allgemeine hygienische Lebensbedingungen. Sodann ist insbesondere durch die von Garrod begründete Erkenntniss, dass der Mangel an pflanzensaurem Kali die Krankheit vorzugsweise bedinge, im Wesentlichen die Richtung vorgezeichnet, die in erster Linie einzuhalten ist. Man wird daher dem Organismus in reichlicher Menge diese Substanz zuführen müssen, und zwar in der Gestalt von guten, frischen Kartoffeln, frischen Gemüsen, Löffelkraut, Kohl, Spinat, Kresse, Rettig, Sauerampfer, Sauerkraut, Mohrrüben, Turnips, Zwiebeln, Artischocken, Spargel, Salat, saftigem Obst, Apfelsinen, Milch, frischem Fleisch, Fleischextract und gutem Conservenfleisch. Die grösste Bedeutung, weil am schwierigsten zu bewerkstelligen, bietet die Verproviantirung der Schiffe mit solchen Nahrungsmitteln für längere Seefahrten. Daher ist auch die Aufmerksamkeit ganz besonders auf die Segler nach überseeischen Ländern zu richten, die in allen Theilen für gewöhnlich viel ungünstigere Verhältnisse in Bezug auf Verproviantirung, Schlafräume etc. darbieten, als die grossen, luxuriösen Schnelldampfer.

Besondere Gefahren schliessen noch immer die Fahrten in arktische Regionen in sich, nicht etwa des Klimas wegen, denn wir haben gesehen, dass der Scorbut in allen Breiten auftreten kann, sondern weil hier mehr wie anderwärts den Theilnehmern grosse körperliche Entbehrungen in Aussicht stehen, und die Aufnahme insbesondere frischer, vegetabilischer Nahrungsmittel unterwegs nahezu unmöglich ist. Was aber auch hier eine richtige Fürsorge zu leisten vermag, das zeigt die letzte Reise Nansen's, die volle drei Jahre dauerte, und deren Theilnehmer sich bis zum letzten Tage glänzendster Gesundheit erfreuten. Nansen ging von der Erwägung aus: »dass bei langdauernden arktischen Expeditionen die Conservirung von Fleisch und Fisch durch Salzen,

Räuchern oder unvollständiges Dörren als mangelhaft und verwerflich anzusehen ist. Der leitende Gedanke bei der Verproviantirung muss sein, die Lebensmittel entweder durch sorgfältiges und vollständiges Dörren oder durch Sterilisiren mittelst Wärme vor dem Verderben zu bewahren. Wonach ich ferner trachtete, war, nicht allein nahrhaften und gesunden Proviant zu bekommen, sondern auch für so viel Abwechslung als möglich zu sorgen. Wir nahmen Fleisch von allen Sorten in hermetisch geschlossenen Büchsen mit, gedörrte Fische und Fischconserven, Kartoffeln, sowohl gedörrte, als solche in Büchsen, allerlei conservirtes und gedörrtes Gemüse, gekochtes und gedörrtes Obst, Eingemachtes und Marmelade in grosser Menge; gezuckerte und ungezuckerte condensirte Milch, conservirte Butter, getrocknete Suppen verschiedener Art und viele andere Dinge. Unser Brot war meist norwegisches Schiffsbrot aus Roggen und Weizen und englicher Schiffszwieback. Ausserdem hatten wir Mehl zum Backen von frischem Brot. Jedes Nahrungsmittel wurde chemisch untersucht, ehe es angenommen wurde, und es wurde besonders darauf geachtet, dass die Verpackung sorgfältig geschah. Selbst Brot, getrocknetes Gemüse u. s. w. wurde in Zinkkisten eingelöthet. Als Getränke benützten wir zum Frühstück und Abendessen Chocolade, Kaffee und Thee, zuweilen auch Milch; beim Mittagessen hatten wir im ersten halben Jahre Bier, später genossen wir Citronensaft mit Zucker und Syrup.« Hiezu kam, dass in dem Schiffe alle Vorkehrungen für ein behagliches Leben getroffen waren, warme Wohn- und Schlafräume, ausgiebiger Vorrath an Kleidungsstücken, eine reichhaltige Bibliothek und allerlei Musikinstrumente, die Langeweile zu bannen, und schliesslich noch ein grosser Vorrath von Leuchtmaterial für die endlose Polarnacht, die wegen ihres deprimirenden Einflusses auf das Gemüth gefürchtet ist.

Seit langer Zeit wird zur Deckung des Bedarfes an pflanzensaurem Kali der Citronensaft benützt, mit dessen Verabreichung an ihre Matrosen die englische Kriegsmarine den Anfang gemacht hat, wie England überhaupt mit der Verbesserung der Schiffshygiene und Verproviantirung allen anderen Nationen vorangegangen ist. Die Matrosen erhalten dort nach den ersten 14 Tagen der Seereise täglich 30 g lemon-juice (10 Theile Citronensaft und 1 Theil Branntwein) nebst 45 g Zucker. Es ist unzweckmässig, zur Bereitung dieser Flüssigkeit sich krystallisirter Citronensäure zu bedienen, weil dieselbe häufig verfälscht ist, besonders aber, weil es ja gerade auf die Salze ankommt, die in dem ausgepressten Safte enthalten sind, der am zweckmässigsten stets frisch aus mitgenommenen Citronen bereitet wird. Im Uebrigen sind aber eine Reihe anderer Fruchtsätze ebenfalls sehr anzurathen, ebenso eingemachte Früchte und Beeren. Nansen führte grosse Vorräthe von eingemachten Preiselbeeren und Multebeeren (Rubus chamaemorus) mit, welch' letztere Nor-

denskjöld warm empfohlen hat. Neale empfiehlt frisches Fleisch mit dem Blute; da natürlich gerade solches auf langen Seefahrten sehr rar zu werden pflegt, so findet sich ein trefflicher Ersatz für dasselbe, speciell in Bezug auf seine antiscorbutische Wirkung, in dem Liebigschen Fleischextract, welcher zwar kein Eiweiss, dafür aber die Salze, auf die es ankommt, enthält. Unzweckmässig dagegen ist Pökelfleisch, weil hier gerade diese Salze ausgelaugt sind.

Ein grosses Gewicht ist auch auf gutes Trinkwasser zu legen, nöthigenfalls muss solches aus dem Salzwasser durch Destillation gewonnen werden. Für die Polargegenden empfiehlt Nansen, Eis zu schmelzen von denjenigen Partien des Salzwassereises, die aus der Oberfläche hervorragen, da dieselben den Sommer über den Sonnenstrahlen ausgesetzt, von dem grösseren Theile des Salzgehaltes befreit werden. Er hält es nicht für nöthig, das so gewonnene Wasser vor dem Trinken zu destilliren, um der Gefahr des Scorbuts zu entgehen und bezeichnet es als einen Irrthum, dass eine geringe Menge Salz schädlich sei. Von sonstigen Getränken kämen noch Thee, Bier, insbesondere Fichtenbier, welches durch Zusatz von Turiones pini zu der gährenden Maischflüssigkeit gewonnen wird, ebenso Essence of Spruce, Wein und Cyder in Betracht.

Entsprechend einer gehörigen Verproviantirung der Schiffe müssen auch zu Kriegszeiten die Truppen stets mit den geeigneten Nahrungsmitteln versehen sein, beziehungsweise bedarf es entsprechender Vorräthe in den Festungen, da ja, wie wir gesehen haben, unter den Landepidemien gerade die zu Kriegszeiten ausgebrochenen eine grosse Zahl ausmachen. Mit der richtigen Ernährung muss die nöthige Fürsorge für Kleidung, Schlafgelegenheit einhergehen, auch muss auf jede Weise für Hebung der Gemüthsstimmung gesorgt werden.

Ueber die Prophylaxe in geschlossenen Anstalten erübrigt es nach all diesem, noch viel zu sagen; von grosser Wichtigkeit ist hier, die Eintönigkeit der Kost zu vermeiden. Die Hauptsache ist eben eine vollkommen durchgeführte Wohnungshygiene.

Im Hinblick auf seine Annahme, dass die Infection vom Darm aus stattfinde, gibt Bornträger eine Reihe prophylaktischer Rathschläge, die sich besonders auf Desinfection der Closets etc. beziehen. Hat hingegen Babes mit seiner Annahme Recht, dass Mikroben in das Zahnfleisch eindringen, welche so wie so im Munde vorhanden sind, so würden sich natürlich hierauf hin gerichtete Maassregeln als nöthig erweisen.

Die Behandlung Scorbutkranker ist in der Hauptsache eine allgemeine. Wir haben schon hervorgehoben, dass die Garrod'sche Kalitheorie nicht in allen Fällen zutrifft, und Leute scorbutisch erkrankt sind, die

keinerlei Mangel an entsprechender Nahrung hatten. In solchen Fällen kann man natürlich mit Zuführung derselben auch keinen Nutzen stiften, aber manchmal genügt es dann, die Kranken einfach unter andere örtliche Verhältnisse zu bringen, wofür ein classisches Beispiel die Thatsache bietet, dass im Jahre 1847 durch Verlegung der Scorbutkranken aus dem feucht gelegenen Militärhospital zu Givet auf eine Anhöhe prompte Besserung erzielt wurde. Mari empfiehlt warm die Anwendung hydrotherapeutischer Maassnahmen, wie denn überhaupt die häufige Anwendung warmer Bäder den Kranken sehr wohl thut.

Die specielle Behandlung ist eine rein symptomatische, denn ein Specificum gegen den Scorbut existirt nicht, und die grosse Zahl der empfohlenen Pflanzenpräparate stellt doch weiter nichts dar, als eine Modification der Diätetik. Von Alters her nimmt die Herba cochleareae eine führende Stellung ein. Eine sehr beliebte Formel ist:

Rp. Herb. cochlear. rec. conc. 50·0,
Sem. Sinap. cont. 12·5,
Vin. gall. alb. 300·0,
Macera per biduum. Colat. adde Spirit. aether chlor. 6·0.
M. D. S. 3mal täglich $^1/_2$ Weinglas.

Ob dagegen wirklich diesem Mittel eine besondere Wirkung innewohnt, ist recht zweifelhaft, vielmehr ist anzunehmen (Immermann), dass die Herba cochleareae, Löffelkraut, daher einen solch' grossen Ruf geniesst, dass sie noch in den unwirthlichsten Gegenden, auf Spitzbergen und in Grönland gedeiht, und den kranken Polarfahrern als einzig erreichbare, kalihaltige Substanz von grossem Segen war.

Die Darreichung von Pflanzensäuren bietet keinen besonderen Vortheil, eher schon die aus den Pflanzen dargestellten Kalisalze, wie Kalium bitartaricum, citricum, aceticum, oder auch das Kalium ferrotartaricum wegen seines Eisengehaltes, wie denn überhaupt, wegen der unausbleiblichen Anämie, öfters Eisen verabreicht wird. — Angewendet werden ferner noch Gerbstoffe, Tonica amara und aromatica, wie Acidum tannicum, China, Cascarilla, Myrrha, Ratanhia, Calamus, Gentiana.

Beliebt ist ausserdem noch die Darreichung von Bierhefe, rein oder mit Wasser und Zucker, circa 200—300 g täglich. Dieselbe ist sehr kalireich.

Die Zahnfleischerkrankungen werden am besten vermieden durch frühzeitige Entfernung aller schadhaften Zähne: später ist dies nicht mehr leicht ausführbar und man muss die Affection des Zahnfleisches local mit adstringirenden Lösungen behandeln. Man bepinselt mit schwachen Argentum-, Alaun- und Tannin-Lösungen mit Kali chloricum und Kali hypermanganicum in schwächster Verdünnung, sowie mit Tinct. myrrhae, catechu, und ratanhiae, ferner mit Abkochungen von Eichen-, Weiden- und Chinarinde.

Bei scorbutischen Hautgeschwüren haben sich Umschläge und Verbände mit Kali hypermanganicum in 0·3%iger Lösung zweckmässig erwiesen; insgemein gilt es, alle scorbutischen Wunden nach den Grundsätzen moderner Chirurgie zu behandeln. Nur soll man sich vor chirurgischen Eingriffen hüten, das scorbutisch erkrankte Gewebe stellt gegen jeden mechanischen Eingriff ein Noli me tangere dar; können doch schon einfache Druckverbände zu tiefen Gewebsblutungen und tiefgreifenden Ulcerationen Anlass geben.

Ebenso hat man sich bei bestehender Verstopfung jedes auch nur einigermaassen kräftig wirkenden Abführmittels zu enthalten; man gebe sich Mühe, durch vorsichtig applicirte Klystiere oder durch Laxantien allermildester Art, wie z. B. Tamarindenmus, Stuhlentleerung zu erreichen, durch eine Anregung zu lebhafterer Peristaltik gibt man nur zu leicht Anlass zu sogar letalen Darmblutungen. Mit Stypticis, wie Secale, Ferrum sesquichloratum, erreicht man in solchen Fällen wenig, am besten wirkt noch Eis innerlich und äusserlich. Für grössere äussere Blutungen kommen Tamponade, Styptica, und schliesslich das Ferrum candens in Betracht.

Pleuritische und pericardiale Ergüsse müssen, wenn eine stricte Indicatio vitalis vorliegt, entleert werden.

Literatur.

Die Literatur über Scorbut ist eine ganz ausserordentlich umfangreiche. Soweit sie bis zum Jahre 1865 reicht, ist sie mit kurzen Inhaltsangaben aufgeführt in

Krebel, Der Scorbut in geschichtlich-literarischer, pathologischer, prophylaktischer und therapeutischer Beziehung. Leipzig 1866.

Ausführliche Angaben finden sich ferner in:

Immermann, Handbuch der allgemeinen Ernährungsstörungen. Ziemssen's Sammelwerk. Leipzig 1879.

Aug. Hirsch, Handbuch der historisch-geographischen Pathologie. Abtheilung II, 2. Auflage. Stuttgart 1883.

Hoffmann, Lehrbuch der constitutionellen Krankheiten. Stuttgart 1893.

In der vorliegenden Bearbeitung ist ferner Bezug genommen auf:

Babes, Ueber einen Gingivitis und Hämorrhagie verursachenden Bacillus bei Scorbut. Deutsche medicinische Wochenschrift. 1893, Nr. 43.

Bornträger, Scorbut auf Schiffen. Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medicin und öffentliches Sanitätswesen. Bd. VI, Heft 4 und Supplement.

Contù, Communicazione preventiva intorno al contagio scorbutico. Raccoglitore medico. 1881, 30. Agost.

v. Jaksch, Zur Kenntniss der Peptonurie bei Scorbut, nebst Bemerkungen über den Ikterus und die Harnsäureausscheidung bei derselben Krankheit. Zeitschrift für Heilkunde. 1895, Bd. XVI.

Kretschy, Beitrag zur Lehre vom Scorbut. Wiener medicinische Wochenschrift. 1881, Nr. 52.

Krügkula, Zur Aetiologie des Scorbuts. Wiener medicinische Wochenschrift. 1873, Nr. 27.

Kühn, Ueber leichte Scorbutformen. Deutsches Archiv für klinische Medicin. 1880, Bd. XXV, S. 115.

Lissunow, Beiträge zur Erforschung des Scorbuts. Dissertation. 1895.

Mari, L'idroterapia nello Scorbuto. Rivista clin. di Bologna. 1881, Dicembre.

Murri, Intorno al contagio scorbutico. Rivista clin. di Bologna. 1881, Aprile.

Petrone, Nuova teoria infettiva miasmatica dello Scorbuto. Rivista clin. di Bologna. 1881, Fasc. 4. — Sulla nuova teoria miasmatica dello Scorbuto. Ibidem. Fasc. 6.

Rosenell A. G., Zur Aetiologie des Scorbuts. Wratsch 1892, Nr. 28 und 29 (Russisch).

Seeland, Ueber Scorbut und passive Blutungen in ätiologischer Hinsicht. Petersburger medicinische Wochenschrift. 1882, Nr. 2 und 3.

Villemin, Cause et nature de scorbut. Bulletin de l'Acad. de méd. 1874, pag. 680, 739.

Wieriúzkij, Untersuchung des Blutes Scorbutkranker auf Mikroorganismen. Wratsch 1890, S. 208 ff., 303 ff.

II. Hämophilie (Bluterkrankheit).

Begriffsbestimmung und Aetiologie.

Unter Hämophilie versteht man eine angeborene eigenthümliche Constitutionsanomalie, die sich einerseits durch die ganz ungemeine, durch künstliche Mittel kaum zu beeinflussende Hartnäckigkeit traumatischer Blutungen, andererseits durch die auffällige Neigung zu spontanen Blutungen auszeichnet, ohne dass jemals ein anatomisches Substrat für diese wiederholt auftretenden Blutungen gefunden wird. Mit diesen Eigenheiten verbunden ist nicht selten das Auftreten rheumatoider Schmerzen und Gelenkschwellungen. Mit dieser Definition wird gemeinhin die Hämophilie erklärt. Betont werden dabei vor Allem das congenitale und hereditäre Moment und das Gewohnheitsmässige der Blutungen. Diese beiden Besonderheiten beherrschen das Krankheitsbild nach der geläufigen Anschauung. Dadurch ist auch zugleich die Unterlage zur Unterscheidung der Hämophilie von den verwandten Krankheitsbildern, die unter dem Begriff der hämorrhagischen Diathese zusammengefasst werden, gegeben. In Frage kommen der Scorbut und der Morbus maculosus Werlhofii. Der erstere unterscheidet sich von der Hämophilie von vornherein wesentlich dadurch, dass er selten sporadisch, zumeist epidemisch oder endemisch auftritt. Noch charakteristischer aber ist für ihn seine Abhängigkeit von äusseren Bedingungen; er ist der Ausdruck von schweren Ernährungsstörungen, die durch essentielle Krankheiten oder durch lang andauernde unzureichende und unzweckmässige Ernährung hervorgerufen wurden.

Der Morbus maculosus Werlhofii ist von der Hämophilie in erster Linie und ganz wesentlich dadurch unterschieden, dass er unzweifelhaft zu den erworbenen Krankheiten gehört, bei welchen im Gegensatz zu jener das Moment der Erblichkeit nicht wirksam ist. Ihm ist nichts von dem congenitalen Charakter eigen, der die Hämophilie auszeichnet. Dieses unterscheidende Merkmal gilt auch für den Scorbut. Im Gegensatz zu dem Scorbutkranken ist der Bluter noch sehr häufig gut genährt und kräftig, ja bis auf seine Neigung zu spontanen Blutungen als fast gesund zu betrachten. Bei dem Vergleich der Hämophilie mit den verwandten Erkrankungen aus der Gruppe der hämorrhagischen Diathesen tritt aufs Schärfste eine Besonderheit der Hämophilie hervor; sie ist im Gegensatze zu den anderen genannten Krankheiten kein Krankheitsprocess, sondern ein dauernder Zustand, der sich bald durch bekannte Ursachen (traumatische Blutungen), bald durch unbekannte (spontane Blutungen) sehr sinnfällig manifestirt. Man hat deshalb die Hämophilie als ein »vitium primae formationis« bezeichnet.

Dass bei den anderen »hämorrhagischen« Erkrankungen Bakterien gefunden worden sind, bei der Hämophilie aber nicht, ist ebenfalls als unterscheidendes Merkmal verwerthet worden. Es ist indess geboten, dieses Moment so lange noch aus den Spiel zu lassen, bis unsere Kenntnisse darüber gesicherter und abgeschlossen sind.

Wohl in fast allen Fällen ist die Hämophilie ein angeborener und in den meisten ein ererbter Zustand. Von jeher trat der exquisit erbliche Charakter dieser Krankheit in den Vordergrund des Interesses. Grandidier nennt sie »die erblichste aller erblichen Krankheiten«. Nur ganz selten ist das Vorkommen eines einzigen Falles von Hämophilie in einer Familie beobachtet worden. Das Uebliche ist die Häufung von Krankheitsfällen in einer Familie. Aus der Aufnahme über die Gesammtzahl der bekannten Hämophiliefälle und deren Vertheilung auf Einzelfamilien ergibt sich, dass auf jede Bluterfamilie mindestens drei Bluter entfallen. Einmal ist die Vererbung eine unmittelbare, von den Eltern auf das Kind. Daneben aber kommt, und zwar im Vergleich häufiger, eine Fortpflanzung der Krankheit nach einem auffälligen Vererbungsgesetz vor. Auffällig ist dieses, weil hierbei ein sehr schroffer Unterschied der Geschlechter in Hinsicht auf die Fähigkeit, die Hämophilie zu vererben, sodann sie erblich zu übernehmen, zu Tage tritt. Es besteht hier ein Gegensatz zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht: das weibliche hat eine im Verhältniss vermehrte Fähigkeit, die Krankheit fortzupflanzen; hingegen ist dem männlichen ganz besonders die Disposition, die Krankheit zu acquiriren, eigen. Letztere Disposition tritt darin zu Tage, dass unter den Blutern das männliche Geschlecht überwiegt. Die Eigenheit des weiblichen Geschlechtes, vornehmlich die Hämophilie fortzupflanzen, ist noch durch

eine Besonderheit ausgezeichnet. Eine Frau aus einer Bluterfamilie kann die Bluterkrankheit auf ihren Sprössling übertragen, ohne dass sie selbst hämophil ist; die Krankheit überspringt eine Generation. Diese Uebertragungsweise ist sogar die Regel. Früher, als noch kein so ausgiebiges Krankheitsmaterial zu Gebote stand als jetzt, glaubte man, nur Personen männlichen Geschlechtes könnten hämophil erkranken, weibliche Personen seien davor geschützt, hingegen seien es ausschliesslich die Frauen, welche die Krankheit vererbten. Von dieser Annahme ausgehend, wurden zunächst im Volksmunde, später aber auch wissenschaftlich die Frauen aus Bluterfamilien als die »Conductoren« bezeichnet. Genauere Forschungen und vermehrte Erfahrung haben aber gelehrt, dass auch weibliche Personen an Hämophilie erkranken, aber im Verhältniss bei Weitem nicht so häufig. Man rechnet auf 13 männliche Bluter einen weiblichen. Auch von der Annahme, dass ausschliesslich die Frauen für die Fortpflanzung der Krankheit in Frage kommen, hat sich gezeigt, dass sie wegen vielfacher Abweichungen in strictem Sinne nicht aufrecht zu erhalten ist. Grandidier hat die Dispositions-, Uebertragungs- und Vererbungsverhältnisse bei der Bluterkrankheit in folgenden zwei leitenden Sätzen zur Anschauung gebracht:

1. Männer aus Bluterfamilien, die selbst Bluter sind, erzeugen mit Frauen, die nicht aus Bluterfamilien stammen, bei Weitem nicht immer hämophile Kinder; im Gegentheile sind in diesem Fall die Kinder häufiger gesund und nicht hämophil. Umgekehrt aber scheinen dagegen unter den Kindern von Frauen, die Bluterinnen sind, sich ganz regelmässig auch wieder hämophile zu finden.

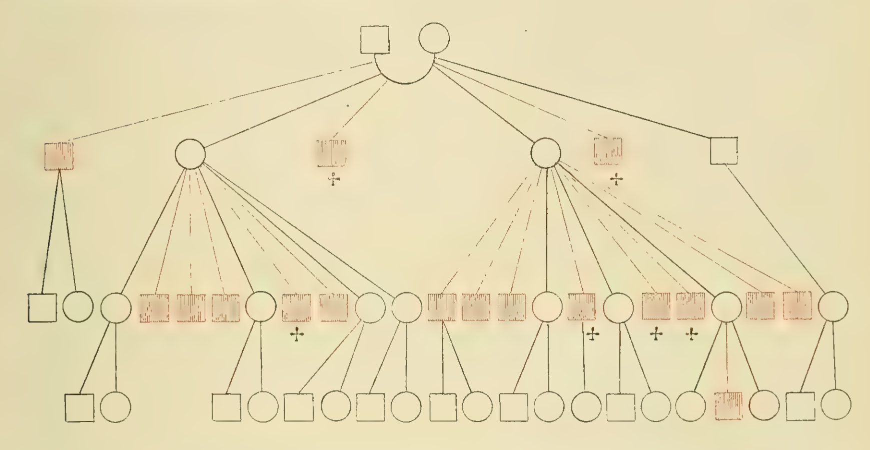
2. Männer, die aus Bluterfamilien stammen, ohne selbst Bluter zu sein, erzeugen mit Frauen aus anderen Familien, so gut wie niemals hämophile Kinder. Dagegen finden sich unter den Kindern von Frauen, die Bluterfamilien angehören, ohne selbst zu bluten, dennoch fast ausnahmslos solche, die an ausgesprochener Hämophilie leiden.

Bei der Augenfälligkeit der Hämophilie, ihrer Continuität in den Familien und ihrem meist unter schweren Blutungserscheinungen vor sich gehenden tödtlichen Ausgange, bei der auch populären Kenntniss und ihrem noch immer unerklärten Charakter ist es leicht zu verstehen, dass weit rückwärts reichende Nachrichten über Bluterfamilien vorliegen.

Grandidier zählt in seiner bekannten Monographie 200 Bluterfamilien auf, mit 609 männlichen und 48 weiblichen Blutern = 13 : 1; in der von Stahel 1880 geschilderten Bluterfamilie befanden sich innerhalb vier Generationen sogar nur männliche Bluter = 24. Obwohl das

weibliche Geschlecht weit seltener von der Krankheit betroffen wird, so findet die Vererbung doch ganz entschieden auf Seiten der weiblichen Familienmitglieder auch statt. Laut den Zusammenstellungen Bollinger's scheint, wie bei der Farbenblindheit, die Regel zu gelten, dass die Söhne von Töchtern, deren Väter Bluter waren, am leichtesten die Krankheit erben.

Bluterfamilien, die besonders bekannt geworden sind, sind die Bluterfamilien zu Tenna in Graubündten, die amerikanische Familie Appleton-Browe, endlich die Familie Mampel aus Kirchheim bei Heidelberg, deren Stammbaum zuerst Chelius im Jahre 1827, dann Mutzenbecher 1841 beschrieben haben, und welcher neuerdings von Lossen weitergeführt wurde.



Stammbaum der Bluterfamilie Mampel nach Lossen.
□ männliche, ○ weibliche Individuen. Die rothen Figuren sind Bluter. Die mit + bezeichneten Mitglieder sind an Verblutung gestorben.

Man sieht aus dieser Stammtafel, dass die Uebertragung der Neigung zum Bluten sich ausschliesslich durch die weiblichen Mitglieder der Familie vollzieht, die selber ausnahmslos von dieser Krankheit frei bleiben. Umgekehrt gehen aus Ehen, welche in den Fällen von männlichen Blutern mit weiblichen Nichtblutern abgeschlossen werden, gesunde Kinder hervor.

Bemerkenswerth ist ferner das Verhältniss zwischen den Knaben und Mädchen in den verschiedenen Generationen: in der ersten, welche auf das gemeinsame Stammelternpaar folgt, sind 4 Knaben und 2 Mädchen: von jenen sind $3 = 75\%$ Bluter, von diesen keine (0%). In der zweiten Generation sind 14 Knaben und 9 Mädchen; von den ersteren sind $13 = 93\%$ Bluter, von den letzteren keine. In der dritten Generation endlich ist unter mindestens 50 Kindern nur ein einziger, gleichfalls männlicher Bluter, der von einer nicht blutenden, derselben Ascendenz angehörigen Mutter abstammt. Es tritt also eine auffällige Abschwächung

der Krankheit in der dritten Generation ein, was wohl auf die Vermischung mit anderen gesunden Familien zu beziehen ist.

Einen neuen Stammbaum einer ausgebreiteten Bluterfamilie theilte M. Fischer in seiner Dissertation 1889 mit. Die Erhebungen betreffen eine bisher nicht beachtete, in einem württembergischen Dorf lebende Familie, erstrecken sich über vier Generationen und sind durch einige ungewöhnliche Thatsachen ausgezeichnet. So vererbte der anscheinende Stammvater, der Bluter war (er war zweimal verheiratet, die eine Frau jedenfalls nicht hämophil, die Kinder aus beiden Ehen enthielten Bluter), selbst direct die Disposition, während dies sonst nur weibliche Familienmitglieder thun. Ferner waren unter den weiblichen »Conductoren« der Krankheit zwei Frauen gegen die Regel gleichzeitig selbst Bluter. Im Ganzen waren unter 114 Familienmitgliedern 17 Bluter, 13 männliche und 4 weibliche, wobei die Betheiligung des weiblichen Geschlechtes abnorm hoch ist. Das Alter, in dem die Bluter starben, wechselte von $^3/_4$ bis zu 62 Jahren. Nebenbei war, wie auch sonst häufig, bei den meisten Familienmitgliedern, am stärksten unter den Blutern, eine anderweitige krankhafte Disposition, sich besonders in rheumatischen Affectionen, Kopfschmerz, Congestionszuständen, Zahnleiden zeigend, verbreitet.

Erst länger fortgeführte Beobachtungen der genealogischen Verhältnisse einer Bluterfamilie können zeigen, ob sich die Krankheit überhaupt länger erhalten kann, oder schon in den Müttern der dritten Generation soweit abgeschwächt wird, dass sie weiterhin gar nicht mehr zum Vorschein kommt.

Von der Regel, dass selbst gesunde Frauen die Hämophilie vererben, also als Conductoren wirken, finden sich auch Ausnahmen, indem auch eine directe Vererbung in der Reihe der männlichen Descendenten stattfinden kann, wie in einer Bremer Familie, in der dieselbe vom Vater sich auf die männlichen Glieder durch drei Generationen vererbte. Auch in der Bluterfamilie aus Wald im Canton Zürich findet einmal ein solches Verhältniss statt, während sonst die Vererbung von der gesunden Mutter auf die Söhne stattfindet. In diesem Fall kamen in der ersten Generation, welche Bluter aufwies, unter 16 Personen 7 Bluter vor, in der folgenden unter 28 Mitgliedern 16 Bluter. In der dritten findet schon eine bemerkbare Abnahme statt, indem dieselbe 1 Bluter neben 12 Nichtblutern zeigt.

Am hartnäckigsten erhielt sich die Krankheit in Familien des kleinen, nur von ungefähr 170 Personen bewohnten Dörfchens Tenna in Graubündten. Hier liess sich die Vererbung durch sechs bis sieben Generationen verfolgen. Doch heirateten zweimal Bluter in die Familie hinein, wodurch sich wohl die lange Persistenz der krankhaften Anlage erklären lässt. Mehrmals blieb die Krankheit durch zwei Generationen in dieser Familie aus, um in der dritten wieder zu erscheinen. In der

directen Descendenz traten noch längere Pausen ein; jedoch sind hierbei wohl nur die schwereren Fälle berücksichtigt worden.

Die hereditäre Form der Hämophilie ist zweifellos die bei Weitem häufigste, jedoch scheint auch eine sogenannte congenitale Form der Krankheit vorzukommen. Man versteht darunter, dass aus Ehen gesunder und aus gesunden Familien stammender Eltern Kinder hervorgehen, die Bluter sind. Von diesen letzteren kann sich die Krankheit naturgemäss wieder weiter hereditär fortpflanzen.

Betont worden ist die Bedeutung der Verwandtenehe für die Entstehung der Hämophilie, ebenso diejenige psychischer Einflüsse (wie Schreck, Aerger) zur Zeit der Schwangerschaft. Bisher fehlt jede wissenschaftlich begründete Thatsache zur Stütze dieser Anschauung.

Spontan, ohne Erblichkeit, entsteht die Krankheit sicher nur in einer sehr geringen Minderzahl der Fälle, wobei man das 22. Lebensjahr als die äusserste Altersgrenze annimmt, bei welcher bis dahin gesunde Menschen Symptome von Hämophilie zeigen. Diese Verhältnisse, die an und für sich schon äusserst unklar sind, werden es in erhöhtem Maasse noch dadurch, dass sich diese spontanen Fälle von Hämophilie, die im späteren Lebensalter auftreten, zuweilen nur in ganz localisirten, auf ein einzelnes Organ beschränkten Blutungen zu erkennen geben.

Was die geographische Verbreitung der Krankheit anbetrifft, so scheint zwar Deutschland das Hauptcontingent derselben zu stellen, ohne dass aber die anderen Länder ganz frei davon wären. Folgende, von Grandidier entworfene und zusammengestellte Tabelle gibt darüber Aufschluss:

Land	Bluterfamilien	Einzelne Bluter	Männliche Bluter	Weibliche Bluter
Deutschland	93	258	236	22
England	46	141	134	7
Frankreich	20	80	75	5
Nordamerika . . .	15	61	60	1
Russland	7	11	7	4
Schweiz	5	48	48	—
Schweden-Norwegen	3	9	6	3
Holland	2	9	7	2
Belgien	1	4	4	—
Dänemark	1	3	2	1
Ostindien	1	6	5	1
Summe . . .	194	630	584	46
			= 92·6%	= 7·4%.

Die eigentlichen Ursachen der Hämophilie entziehen sich gänzlich unserer Kenntniss; überall stossen wir auf Hypothesen. Zwei Momente sind es,

welche sich naturgemäss in den Vordergrund unserer Beachtung drängen: Die Beschaffenheit des Blutgefässsystems und des Blutes selbst. Da die Hämophilie nicht als ein vorübergehender, sondern dauernder Krankheitszustand, der überdies angeboren und ererbt ist, anzusehen ist, so wird man auch eine Störung »erster Bildung« anzunehmen haben, welche einen Theil des Bindegewebskeimes betrifft, soweit es sich um das Gefässsystem handelt. Alle Hypothesen, welche nach dieser Richtung hin aufgestellt sind, haben einer streng wissenschaftlichen Prüfung nicht Stand zu halten vermocht, und so sind wir betreffs des thatsächlichen Materials auf die spärlichen anatomischen Befunde angewiesen, welche sich hie und da ergeben haben; alle zusammen nicht entfernt dazu angethan, uns einen Blick in das räthselhafte Wesen der vorliegenden Krankheit werfen zu lassen.

Man hat zunächst an eine abnorme Beschaffenheit der Gefässwände gedacht, welche in einer leichteren Zerreisslichkeit derselben bestehen sollte. Daneben sollten besondere Dünnwandigkeit und Enge der Arterien bestehen, welche überdies sehr oberflächlich gelegen sein sollten. Sollte sich dieser Befund in Wirklichkeit noch constanter finden, als dies in der That der Fall ist, so würde die genannte Gefässveränderung allein die Blutungen, namentlich die spontanen, auch noch nicht genügend erklären, da wir sie bei der Chlorose und der sogenannten Enge der Aorta ebenfalls, aber ohne Blutungen finden. Wir kommen bei der Besprechung der pathologischen Anatomie auf diesen Gegenstand noch einmal zurück; hier möchte ich nur erwähnen, dass einzelne Forscher, wie Hooper, Liston, Fischer u. A. die Wandungen der Arterien bei Hämophilen sehr dünn und fettig degenerirt fanden. Virchow legt noch ein besonderes Gewicht auf eine Beobachtung, dass bei einem 24jährigen Bluter die Aorta nicht nur dünnwandig, sondern auch sehr eng, fast von kindlicher Dimension und dabei sehr elastisch war, während die capillaren Gefässe keine Veränderung zeigten. Die zu engen elastischen Arterien würden das Blut mit übergrosser Macht in die Capillaren treiben, und in diesem Umstande sollte die hämorrhagische Diathese oder wenigstens die Fortdauer der Blutung begründet sein. Ferner würde noch diese Arterienenge nicht erst durch irgend eine specielle Wanderkrankung erworben sein, sondern eine Störung des Wachsthums, der Entwicklung, ähnlich wie bei der Chlorose, darstellen und damit auf ein weiteres besonderes Moment der Hämophilie, nämlich auf ihre so ausgesprochene Erblichkeit hinweisen. Ob die Verfettung der Intima, welche man in einigen, nicht in allen Fällen gefunden hat, nicht mehr als Folge der eingetretenen Anämie, denn als Ursache der Hämophilie anzusehen ist, bleibt auch noch dahingestellt. Da man in einigen Fällen bei der Autopsie von Hämophilen Hypertrophie des linken Ventrikels bei auffallender

Dünnwandigkeit des rechten gefunden hatte, so wurde auch dieser Umstand verwerthet, um die Blutungen zu erklären. Wenn das Blut mit grosser Gewalt in die engen dünnwandigen Arterien hineingetrieben würde, so sollte es unter dem vermehrten Druck des hypertrophischen linken Ventrikels die Wandungen sprengen. Abgesehen von der verhältnissmässigen Seltenheit der linksseitigen Herzhypertrophie ist zu bedenken, dass ein grosser Theil der Blutungen doch diapedetischer Natur ist und nichts mit Gefässrupturen zu thun hat. Je mehr man sich der Unzulänglichkeit dieser Erklärungen bewusst wurde, umsomehr erlangte die Ansicht das Uebergewicht, dass eine mangelhafte Gerinnungsfähigkeit des Blutes vorläge. Auf letztere hat man geschlossen, weil erfahrungsgemäss bei Hämophilen jede Blutung, auch die kleinste, nur schwer zu stillen ist. Dass das Blut aber gerinnbar ist, sieht man an der Oberfläche von Wunden; wenn man es sich selbst überlässt, bildet es geronnene Massen, unter denen neue Blutmassen hervorquellen, die alsbald wieder gerinnen und den Blutkuchen vergrössern. Allmälig hört das Hervorsickern des Blutes auf und die Blutung steht. Bei anderen, schwereren Hämorrhagien kann indess unter Umständen eine völlige Erschöpfung in der Production von Fibrinferment eintreten, wobei das Blut seine Gerinnungsfähigkeit allmälig verliert, die Blutungen in die Gewebe einen immer grösseren Umfang erreichen und den Tod durch Verblutung herbeiführen. Dies sieht man bei Nasenbluten, oder bei Hämorrhagien nach Zahnextraction, gelegentlich bei Darmblutungen u. A.

Die Erwartung, das Blut verändert zu finden, erfüllte sich weder bei der mikroskopischen noch chemischen Untersuchung; weder liess sich eine Abweichung von der Norm nachweisen in Bezug auf den Salzgehalt des Blutes oder die Menge der Fibrinbildner, noch mit Bezug auf die körperlichen Bestandtheile desselben, das numerische Verhältniss der Blutkörper zu einander oder den Hämoglobingehalt. Die Erwartung, den Faserstoffgehalt vermindert zu finden, hat sich durchaus nicht bestätigt; Heyland fand 5‰ Fibrin, Gavoy-Ritter 2·6 und Otte 4·3‰.

Die Gerinnbarkeit des Blutes spielt naturgemäss in den Controversen bei der Hämophilie eine grosse Rolle. Während einige Autoren, wie Grandidier, Lossen u. A. eine herabgesetzte Gerinnungsfähigkeit angeben, tritt die letztere nach anderen erst in den späteren Stadien, wenn bereits viel Blut verloren ist, ein. (Hoffmann, Lehrbuch der Constitutions-Krankheiten.) Diese beiden Ansichten enthalten, wie dies Grawitz ausführt, durchaus keinen Widerspruch, denn unter gewöhnlichen Verhältnissen tritt gerade bei länger dauernden Blutungen eine zunehmende Beschleunigung der Gerinnung ein, und die beim Verbluten zuletzt ausfliessenden Portionen gerinnen häufig momentan. Es zeigt

deshalb gerade die Beobachtung der verlangsamten Gerinnung in den späteren Stadien die Verminderung der Gerinnungsfähigkeit in der deutlichsten Weise.

Diese Auffassung der Verhältnisse bei der Blutgerinnung hat noch kürzlich Alex. Schmidt bestätigt und auf die Verhältnisse bei einem Hämophilen übertragen. Das Blut dieses Patienten war nach der Beobachtung 4½ Minuten nach dem Ausfliessen geronnen, und Alex. Schmidt bezeichnete gerade mit Rücksicht auf die bereits vorher verlorenen Blutmengen die Gerinnungszeit als eine abnorm lange. Bei diesem Kranken wurde die Wirkung einer von Alex. Schmidt hergestellten »zymoplastischen Substanz« erprobt, deren gerinnungsbeschleunigende Wirkung zunächst im Reagensglase bei dem Blute des Hämophilen sich darin äusserte, dass die Gerinnung nunmehr, anstatt, wie vorher nach 4½ Minuten, nach 10 Secunden eintrat. Auch bei localer Application auf das blutende Zahnfleisch zeigte das »Zymoplasma« eine ausgezeichnete styptische Wirkung, sobald zunächst durch Cocaïneinspritzung eine Contraction der Gefässe und momentanes Sistiren der Blutung, also eine Möglichkeit der Einwirkung der gerinnungsfördernden Substanz gegeben war.

Die Verarmung des Blutes an functionsfähigen rothen Blutkörpern und die dadurch bedingte consecutive Neigung zu Hämorrhagien, welche Cohnheim annimmt, ist absolut unbewiesen; ich kann versichern, dass ich wiederholt Blut von Hämophilen, welches nach den verschiedensten Methoden gefärbt war, guten Blutkennern vorlegte, ohne dass diese etwas Abnormes daran erkennen konnten. Auch wiederholte Blutzählungen ergaben normale Verhältnisse. Die Blutplättchen sollen angeblich an Menge vermehrt sein. Ueber einen sehr bemerkenswerthen Blutbefund bei einer hämophilen Kranken berichtet G. Cohen: Das Blut war kaum roth gefärbt, gerann auch beim Schlagen nicht und liess beim Stehen nur einzelne, krümelige, weisse Fibringerinnsel bis zu Bohnengrösse fallen; mikroskopisch fand sich die bekannte Polymorphie der rothen Körper, wie sie anämische Zustände begleitet und keine Geldrollenbildung.

Ueber die Entstehung der Hämophilie sind in der Literatur die verschiedensten Theorien aufgestellt worden, von denen ich die bekanntesten anführe. Die wichtigste und verbreitetste rührt von Immermann her und beruht auf gewissen Darlegungen von Virchow, auf welche ich noch zurückkomme. Immermann fasst seine Theorie in folgenden grundlegenden Sätzen zusammen:

Die Hämophilie ist eine meist auf angeborener Anlage beruhende und meist zugleich auch habituell bestehende Form der hämorrhagischen Diathese, bei der die häufig stattfindenden und leicht hervorrufbaren

Blutungen wahrscheinlich deswegen mit auffallender Vehemenz, Hartnäckigkeit und Gefährlichkeit verlaufen, weil ein meist angeborenes und habituelles Missverhältniss zwischen der Grösse des Blutvolumens und der Capacität des Gefässapparates vorhanden ist, welches eine ungewöhnliche Steigerung des Seitendruckes in dem letzteren zur Folge hat. Functioneller Erethismus des Herzens und stärkere Entwicklung der Herzmusculatur können ausserdem noch in manchen anderen Fällen des Leidens bei der Entstehung der Blutungen. sowie bei der Erzeugung ihrer abnormen klinischen Verlaufsweise insofern wesentlich betheiligt sein, als sie eine Neigung zu Fluxionen bei den betreffenden Individuen involviren; endlich kommen möglicherweise auch noch neurotische Einflüsse mitunter hinzu, um die permanente fluxionäre Diathese zeitweilig zu steigern.

In gleichem Sinne wie Immermann spricht sich Oertel (Therapie der Kreislaufstörungen) über das Wesen der Hämophilie aus. Auch ist er der Anschauung, dass dieselbe als eine hydrämische Plethora, und zwar höchsten Grades anzusehen ist. Von dem Immermann-Oertel-schen Gedankengang geleitet, hat G. Cohen[1]) eine Allgemeinbehandlung der Hämophilie begründet, deren Kernpunkt und Ziel die Bekämpfung der hydrämischen Plethora durch energische Steigerung der Kataphorese und Diurese ist. Die wesentliche Besserung, welche Cohen erzielte — freilich handelt es sich dabei nur um einen einzigen Fall — kann als Beweis für die Richtigkeit der Immermann-Oertel'schen Theorie verwerthet werden.

Die Patientin, im Jahre 1852 geboren und zur Zeit der Behandlung 38 Jahre alt, war die drittjüngste von elf Geschwistern. Ihr Vater überstand wiederholt starkes Nasenbluten und leidet an Platzfurcht. Ein Grossvater von ihr ist an Morbus maculosus mit Blutergüssen in die Gelenke und Nierenblutungen gestorben. Eine Schwester kann nicht ohne Begleitung auf die Strasse gehen; sie bekommt unbestimmtes Angstgefühl, Herzklopfen, wenn nicht mindestens zwei Geschwister im Hause anwesend sind. Bei der Patientin zeigte sich die erste starke Blutung beim Ausziehen eines Zahnes im 12. Lebensjahre. Im Jahre darauf Beginn der Menstruation: 1866 nach Ueberanstrengung beim Gehen am vierten Tage der Menstruation schwere Metrorrhagie; darauf die ersten Anfälle von Nasenbluten. Im Jahre 1868 Krampfanfälle; Patientin muss dauernd das Bett hüten. 1870 häufiges Nasenbluten und heftige Uterinblutungen, starkes Oedem an den Füssen. 1872 nach häufigem Auftreten von Nasenbluten regelmässige Ergotininjectionen, wodurch die Blutungen für 6—8 Wochen zum Stehen gebracht werden. Im nächsten Jahre traten nach einem

[1]) Zeitschrift für klinische Medicin. Festschrift 1890.

unbedeutenden Schnitt in den Finger mehrere Wochen lang andauernde Blutungen auf. Die Uterinblutungen werden fast continuirlich. Ergotin versagt. 1874 Blutung nach Ausziehen eines Backenzahnes. Zwei Jahre darauf tritt nach einem sehr heftigen Ruhranfall mit Hämatemesis und Enterorrhagien eine so starke Zunahme der Epistaxis auf, dass die Nase dauernd tamponirt gehalten werden musste. Später oft mehrstündiges Nasenbluten. Galvanisation des Sympathicus, mit Ergotinbehandlung combinirt, bessert das Allgemeinbefinden zeitweilig. Im Jahre 1881 traten zum ersten Male grössere Blutflecken am linken Oberarm mit starker schmerzhafter Anschwellung auf. Die Menstruation dauerte vom November desselben Jahres bis Februar 1882 ohne Unterbrechung; regelmässige Tamponade der Vagina. Im März 1882 trat zum ersten Male, dann immer häufiger werdend, eine Blutung aus der Haut einer unverletzten Fingerspitze auf. Während des Januars des nächsten Jahres bluten mehrere intacte Finger und die Nase täglich. Subcutane Hämorrhagien; das Blut bricht sich in grossen Flächen Bahn durch die Haut des rechten Oberschenkels und des linken Oberarmes. 1884 starker Durchfall und häufiges Erbrechen, neben massenhaften Blutungen. Daneben langandauernde Temperatursteigerungen, die Monate hindurch andauern. Harn wird äusserst sparsam gelassen, $^1/_8$—$^1/_4$ l in 24 Stunden, farblos, eiweissfrei, von äusserst geringem specifischem Gewicht (1002—1005). Der tägliche Blutverlust in 24 Stunden betrug 1 Pfund. Galvanische Bäder verminderten die Zahl der Blutungen. Besserung verursachte die ausschliesslich auf Vermehrung der Harnmenge gerichtete, über drei Jahre consequent durchgeführte energische Diaphorese: Pilocarpininjectionen, die zeitweilig durch stundenlange Einpackungen, durch Aufgüsse von Fol. jaborondi, Flor. tiliae ersetzt wurden; daneben Darreichungen von Digitalis in grossen Dosen. Heilung der 38jährigen Patientin nach 25 Jahre bestehender Krankheit.

Die Verfechter der Immermann-Oertel'schen Theorie von der Aetiologie der Hämophilie haben ausser der nach den Virchow'schen Deductionen eng hieher gehörigen Chlorose noch ein ganz anderes Krankheitsbild zu berücksichtigen, bei welchem gleichfalls die Kleinheit des Aortensystems eine hervorragende Rolle spielt; wir meinen die angeborene Enge des Aortensystems. Die Erscheinungen, welche diese angeborene Anomalie hervorruft, haben trotz der Gleichheit der anatomischen Verhältnisse nichts gemein mit den Aeusserungen der Hämophilie. Vielleicht kann eingewendet werden, dass sich zu der Kleinheit und Enge des Blutgefässsystems als zweites schädigendes Moment eine abnorme Beschaffenheit des Blutes hinzugesellen muss; erst aus dieser Combination gehe die Hämophilie hervor. Dagegen muss auf die Thatsache verwiesen werden, dass die Untersuchungen des Blutes von

Hämophilen durchaus nichts Constantes und Positives ergeben haben: nur ganz vereinzelt hat man Poikilocytose, Mikrocytose und Fehlen von Geldrollenbildung beobachtet. Die Armuth oder den Mangel an Hämoglobin in den Erythrocyten hat man bei anämischen, durch wiederholte Blutungen geschwächten Individuen so oft beobachtet, dass derselbe als eine charakteristische oder vollends pathognomonische Erscheinung unmöglich angesprochen werden kann. Alle Hypothesen, welche die Hämophilie von der abnormen Beschaffenheit der Blutflüssigkeit herleiten, entbehren derjenigen Erfahrungen, auf die eine wissenschaftliche Annahme sich stützen muss.

Erwähnt sei ferner die v. Recklinghausen'sche Annahme, nach welcher die Hämophilie eine neuropathische Diathese ist. Wir kommen auf die durch Vermittlung der Gefässnerven entstandenen spontanen Hämorrhagien im nächsten Abschnitt (Morbus maculosus Werlhofii) näher zu sprechen und wollen an dieser Stelle nur betonen, dass die v. Recklinghausen'sche Theorie die stark hervorstechenden nervösen Züge im Krankheitsbilde der Hämophilie zur Erklärung heranzieht. Billig muss indess gefragt werden, ob es nicht ganz natürlich ist, dass bei einer Allgemeinerkrankung, wie der Hämophilie, durch deren spontane und unberechenbare Kundgebungen obenein der Kranke noch in steter Spannung und Aufregung erhalten wird, das Nervensystem in Mitleidenschaft gezogen ist, und ob nicht die nervösen Störungen secundärer Natur sind!

Wir hätten schliesslich noch der Anschauungen W. Koch's zu gedenken, welcher das in Rede stehende Leiden als eine toxische Infectionskrankheit ansieht. Dieser Autor unterzieht in seinem Buche: »Die Blutkrankheit in ihren Varianten« die Lehren, auf die sich die Bezeichnung der Hämophilie als einer selbstständigen Krankheit stützt, einer Kritik. Insbesondere prüft er das zur Stütze dieser Lehren bis jetzt vorliegende Material. Er verweist darauf, wie lückenhaft dies ist, und wie viele Widersprüche sich daraus ergeben. Das Schlussergebniss, zu welchem er gelangt, läuft darauf hinaus: Die Hämophilie ist keine Krankheit eigener Art, sondern eine Infectionskrankheit und identisch mit dem Scorbut. »Ich meine«, sagt Koch, »dass das Blut der Hämophilen durch die in anatomisch fassbarer Weise nicht veränderten Gefässwände hindurchgeht, weil ihm bestimmte Toxine beigemischt sind, halte also die Hämophilie für eine Infectionskrankheit, und zwar ihrer mit dem Scorbut übereinstimmenden Symptomatologie und Anatomie wegen für eine dem Scorbut gleiche Infectionskrankheit. Diese parasitäre Natur zu beweisen, erinnere ich zunächst an die wohlbeglaubigte congenitale Hämophilie, an jene, welche mit ihren Erscheinungen bereits im Augenblick der Geburt vorhanden ist und nur auf hämophile Eltern zurückgeführt werden kann. Nie und nimmer

wird dieser ererbte Zustand nach dem Schema eines pes varus congenitus und einer Meningocele congenita, also durch ein vitium primae formationis sich erklären lassen, bei welchem rein anatomische Veränderungen, mögen ihre letzten Ursachen auch noch so verwickelt sein, in einer den Augen des Beobachters fortwährend controlirbaren Weise vorliegen und bestimmte Störungen auch der Function im Gefolge haben. Fast hundert Jahre ist auf solche anatomische Unterlagen gefahndet worden, und trotz der augenblicklich so sehr vervollkommneten Untersuchungsmethoden schliesslich der Fund nur von Gefässanomalien zu verzeichnen gewesen, ein Fund, über dessen negative Bedeutung, schon weil er nur bei einem Bruchtheil der Fälle Geltung hat, gar nicht erst gestritten werden darf. Im Gegensatze zu dieser Auffassung erkläre ich mir die congenitale Hämophilie genau wie die Lues congenita und halte für ein weiteres, im Sinne der Infectionstheorie verwerthbares Moment das Zusammentreffen der Hämophilie mit Wunden und geschwürigen Processen, als da sind: nässende, unschuldige, tuberculöse und syphilitische Hautausschläge, Drüsentuberculose, Ohrenfluss, Nabeleiterung u. a. Auffällig ist dann weiter das Verlangen einiger Hämophilen nach Sand, Erde, Kalk, Torf, sauren und scharfen Vegetabilien. Andere fiebern oder gehen überraschend schnell trotz geringfügiger Blutungen und sonstiger Localisationen ein; fast alle aber tragen die geschwollene Milz; — Thatsachen, auf welche ich in Anbetracht des, soviel ich weiss, noch nicht ausgesprochenen, viel weniger aber discutirten Zusammenhanges zwischen Hämophilie und Infection vorläufig ein ebenso grosses Gewicht legen muss, wie auf die Vermuthung, dass in jenen durch Generationen hindurch hämophilen Familien, welche den Wohnort nicht wechselten, namentlich wenn das Bluten erst in spätem Alter begann, statt der Uebererbung oft wenigstens Bodeneinflüsse es waren, auf welche der Process zurückgeführt werden muss.«

Die Koch'sche Theorie der Hämophilie als einer toxischen Infectionskrankheit schwebt im Ganzen und in ihren Einzelheiten so sehr in der Luft, dass sie kaum discutirbar erscheint. Die Complication mit Drüsentuberculose, tuberculösen und syphilitischen Hautgeschwüren mit Ohrenfluss, mit fieberhaften Zuständen und andern von ihm erwähnten pathologischen Processen ist so extrem selten, dass sie von den andern Autoren überhaupt gar nicht erwähnt wird. Dasselbe gilt für das Vorhandensein des Milztumors, den Koch für constant erklärt, und auf welchen er für die Begründung der infectiösen Natur der Krankheit einen besonderen Werth legt. Andere Symptome, die er hervorhebt, kommen nicht der Hämophilie als solcher, sondern der durch die Blutungen verursachten Anämie zu. Vor Allem aber schwebt seine Lehre in der Luft, so lange nicht das Vorhandensein von Krankheitserregern im Sinne der infectiösen Aetiologie nachgewiesen worden ist. Alle darauf ausgehenden

Untersuchungen, selbst die von Klebs, haben ein durchaus negatives Resultat ergeben. — Noch verunglückter erscheint mir das Heranziehen miasmatischer Einflüsse, auf welche der Krankheitsprocess der Hämophilie zurückgeführt wird, und welche an Stelle der Heredität treten sollen.

Es folgt aus allem Vorhergegangenen, dass die eigentlichen Ursachen der Krankheit uns vollständig unbekannt sind. Selbst die beiden am häufigsten und constantesten angeführten ätiologischen Momente — die abnorme Beschaffenheit der Gefässwände, welche auf ungewöhnlich leichter Zerreisslichkeit derselben beruhen soll, sowie die mangelhafte Gerinnungsfähigkeit des Blutes — entbehren, wie wir schon gezeigt haben, und worauf wir, namentlich soweit es das erstere Moment betrifft, noch einmal zurückkommen müssen, so sehr jeder stichhaltigen Begründung, dass dieselben einer einwandfreien Kritik nicht stichhalten.

Bei der grossen Wichtigkeit, welche die Heredität in der Aetiologie dieser Krankheit einnimmt, erübrigt noch, darauf hinzuweisen, dass oft eine ausgesprochene nervöse Belastung seitens der Vorfahren nachzuweisen ist. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Angaben der Angehörigen oft mit grosser Vorsicht aufgenommen und verwerthet werden müssen. Indessen liegt eine ganze Reihe wohl constatirter Fälle vor, bei welchen sich die neuropathische Disposition der Angehörigen von Blutern mit grösster Sicherheit nachweisen liess; so in dem vorher erwähnten Falle von G. Cohen. Der Vater dieser Patientin war ein leicht erregbarer Mensch, der bei den geringsten Gemüthsbewegungen, z. B. beim Antritt einer Reise, Erbrechen und ausgesprochene Platzfurcht bekam; er starb an einem Herzleiden. Von seinen Schwestern litt eine an hysterischen Krämpfen, eine zweite war sehr nervös. Von seinen Kindern konnte eine nicht ohne Begleitung auf die Strasse gehen, die andere (Hämophile) fühlte sich nur wohl, wenn mindestens zwei Geschwister im Hause waren, sonst bekam sie unbestimmtes Angstgefühl und Herzklopfen.

Pathologische Anatomie.

Die anatomische Untersuchung hat bisher weder charakteristische noch constante Befunde ergeben. Die Zahl der sachkundig durchgeführten Sectionen von Individuen, die an dieser Krankheit gestorben sind, ist eine nur geringe; dementsprechend ist auch die Ausbeute an pathologisch-anatomischen Befunden gering. Im Allgemeinen wird Folgendes angegeben: Die Bluterleiche fällt durch ihre ungemein starke Anämie auf, die Haut ist wachsbleich. Auf der Haut selbst finden sich Petechien, Ekchymosen, Blutbeulen und Zeichen von Verletzungen, wenn der Tod durch Verblutung nach Trauma bedingt war. Die innern Organe sind durchwegs ungemein anämisch. Das wenige, aus den angeschnittenen

Blutgefässen ausströmende Blut ist auffallend wässerig. Von den Bauchorganen, an denen sich oft Zeichen vorausgegangener Blutungen finden, hat besonderes Interesse die Milz. Sie ist bisweilen vergrössert gefunden worden, meistens aber normal. Der Milzvergrösserung bei Hämophilie ist zeitweilig eine wesentliche Bedeutung beigemessen worden, namentlich um die infectiöse Natur der Krankheit zu beweisen; davon ist man aber durch die zunehmende Erkenntniss von der Inconstanz des Befundes zurückgekommen. Vielfach beschrieben ist die oberflächliche Lagerung der cutanen und subcutanen Arterien und Venen. — Am Herzen zeigt die Musculatur oft Fettentartung; das Herzvolumen ist zuweilen normal gefunden worden, in andern Fällen hypoplastisch, in noch andern hypertrophisch, namentlich soweit es den linken Ventrikel betraf. In einer Reihe von Fällen waren die grossen Arterien und ihre ersten Verzweigungen im Lumen ungemein eng. Sehr häufig fiel bei der Untersuchung der Structur der grossen und kleineren Arterien die ungewöhnlich dünne, bisweilen förmlich durchscheinende Beschaffenheit der Intima auf. Partielle Verfettungen hat man nicht selten wahrgenommen.

Namentlich war es Virchow, welcher bei der Hämophilie, ähnlich wie bei der Chlorose Kleinheit des Herzens, Enge und Dünnwandigkeit der Gefässe beschrieben hat. Bei der Seltenheit mustergiltiger Sectionsprotokolle bei dieser Krankheit ist es von grossem Interesse, auf ein Referat hinzuweisen, welches dieser Autor selbst über einen von ihm beobachteten und secirten Fall gegeben hat.[1]) »Das Blut war, wie dies auch in andern Fällen von Hämophilie gefunden ist, nicht fibrinarm; es bildete starke Speckhautausscheidungen. Die Untersuchung der Arterien und Venen ergab keine gröberen Rupturen, überhaupt keine auffälligen Veränderungen; es mussten also die Blutungen von den Capillaren ausgegangen sein. Die Venen waren sehr weit, die Arterien sehr elastisch und eng. Die Capillaren und Nerven zeigten keine wesentlichen Abweichungen. In den centralen Theilen des Gefässapparates fand sich eine sicher congenitale Störung; die Thymus war noch sehr gross, das Herz blass und klein, die Aorta klein und dünnwandig, sehr elastisch und zeigte schwache wellige Erhebungen durch leichte Sklerose und fettige Degeneration der Intima, besonders in der Aorta descendens thoracica. Dieser ganze Befund erinnerte lebhaft an die chlorotischen Zustände, auf welche ich (Virchow) schon früher oft aufmerksam gemacht habe. Die Entwicklung des Herzens und der Aorta bleiben bei Chlorotischen sehr zurück; erst später erfolgen zuweilen Vergrösserungen des Herzens. Blutungen seien bei Chlorotischen sehr häufig und heftig und dieselben könnten wohl mit den beobachteten Arterienveränderungen in Zusammen-

[1]) Deutsche Klinik. 1859, Nr. 23, und Canstatt's Jahresb. 1859. 4.

hang gebracht werden, wenigstens entsprächen die gerade bei Chlorotischen so häufigen runden Magengeschwüre stets bestimmt den Provinzen der einzelnen Arterien. Es spreche sehr vieles für die congenitale oder doch sehr frühzeitige Entwicklung der Prädisposition zu Chlorose; sicher sei dies für die Hämophilie zu behaupten. Das von diesem Fall aufgesammelte Blut habe sehr schnelle Zersetzung und Abscheidung von Xanthoglobulinkrystallen neben Tripelphosphat und Leucin gezeigt. Dieser Fall lehre, dass es in der Hämophilie nicht eine besondere Dünnheit, Dissolution des Blutes sei, welche die Bedingung zu den Blutungen hervorbringe, sondern dass selbst fibrinreiches Blut, ähnlich wie beim Scorbut, die hämorrhagische Diathese unterhalten könne. Auch fand sich nirgends grössere Brüchigkeit der Gefässhäute. Es entstehe daher die Frage, ob nicht hier wie bei der Chlorose die Enge und die grosse Elasticität der Arterien den Blutdruck in den Capillaren so sehr steigere, dass dadurch die Prädisposition zur Blutung gegeben und die einmal gegebene Berstung unterhalten würde. In diesem Fall würde der Grund der hämorrhagischen Diathese in einer Hemmung der Gefässbildung zu suchen sein, und es sei gewiss bemerkenswerth, dass auch die Thymusdrüse so lange persistirt habe.«

Virchow erachtete demnach als ein wesentlich pathologisch-anatomisches Kennzeichen der Hämophilie die Hemmung der Gefässbildung. Er lässt aber nicht unbeachtet, dass ganz die nämlichen Verhältnisse, wie sie ihm bei der Hämophilie auffielen, sich auch bei der Chlorose finden. Die Discussion darüber, warum die Hemmung der Gefässbildung zwei so durchaus verschiedenen Krankheiten, wie der Chlorose und der Hämophilie zugleich eigen ist, steht noch aus. Wenn man sehr kritisch sein will, so kann man aus diesem Sachverhalt die Annahme herleiten, dass die Hemmung der Gefässbildung bei der Hämophilie keine bedingende Ursache der Krankheit sein kann. Trotzdem aber sind die Darlegungen Virchow's von ungemeiner Wichtigkeit. Sie bilden die Grundlage der oben angeführten Immermann-Oertel'schen Theorie der Hämophilie.

Den oben erwähnten positiven Befunden, welche bei dem Studium einer Zahl von Hämophilieleichen gefunden worden sind, stehen — so gering sie auch immer gewesen sein mögen — eine weit grössere Anzahl gegenüber, bei welchen die genaueste Untersuchung der geübtesten Anatomen überhaupt nichts Erwähnenswerthes ergeben hat.

Beachtung verdienen von mikroskopisch-anatomischen Untersuchungen über die Gefässveränderungen bei Hämophilie diejenigen von Buhl und Birch-Hirschfeld.

Ersterer fand bei einem 54jährigen, an chronischen Dermatosen leidenden Geistlichen, der hämophile Erscheinungen darbot, ein übermässiges

Wachsthum der Capillargefässschlingen und in deren Wandungen eine ungemeine Vermehrung und nachträgliche Umwandlung der Kerne. Buhl hält aber diese Anomalie selbst nicht für eine der Hämophilie wesentlich eigenthümliche. Birch-Hirschfeld untersuchte das Herz mit den grossen Gefässen, ein Stück Milz, Niere und Haut eines einjährigen, an congenitaler Hämophilie gestorbenen Kindes. Er bemerkt über die genannten Organe: »Am Herzen und an den mit ihm zusammenhängenden Gefässen konnte ich nichts Bemerkenswerthes entdecken. Im negativen Sinne verdient Hervorhebung, dass die Grösse des Herzens für das Alter des Kindes durchaus entsprechend war. An der Musculatur desselben fanden sich nur Andeutungen von Fettdegeneration. Die Klappen ebenso die Intima der grossen Gefässe zart, in der Structur normal, ebenso die Muscularis und Media der Arterien. In den Nieren war in den Rindencanälchen Schwellung und leichtkörnige Trübung des Epithels vorhanden. In der Milz war ausser mässiger Hyperplasie des Stromas der Pulpa nichts Bemerkenswerthes. Schliesslich erwähne ich noch — mit aller Reserve — einen Befund, den ich an den Capillaren und Uebergangsgefässen mehrerer Organe, speciell der Leber und Niere erhielt. Ich fand an manchen Stellen die Endothelien offenbar vergrössert, ihre Kerne geschwollen, hie und da auch körnige Einlagerung im Protoplasma. An allerdings ziemlich unvollkommen gerathenen versilberten Präparaten schien mir die Epithelzeichnung auffallend unregelmässig, verschoben und mit stellenweise breiten Lücken zwischen den Endothelien. Ich wage nicht, auf dieses Verhalten besonderes Gewicht zu legen. Bei der Feinheit derartiger Veränderungen lässt sich nicht immer bestimmen, wie viel Artefact ist. Ausserdem ist ja nicht zu vergessen, dass möglicherweise solche Veränderungen bei chronischen Kranken im letzten Stadium gar nicht selten sind.« Kidd beschrieb an den feineren Gefässen im Unterhautbindegewebe und in den Muskeln Vermehrung der Endothelien, hydropische Schwellung der Muscularis und Wucherung ihrer Kerne, Veränderungen, welche Legg in einem anderen Falle nicht wahrnehmen konnte. Erwähnen möchte ich noch das beobachtete Zusammentreffen von Hämophilie mit multiplen Sarkomen.

Man sieht, dass die pathologische Anatomie keine Unterlagen für das Verständniss des Krankheitsbildes darbietet. Auch die periodisch gesteigerte Blutbildung, welche von manchen Autoren angeführt wird, steht auf äusserst schwachen Füssen und desgleichen die Hypothese, dass die Ueberfüllung des engen, vielleicht brüchigen Gefässsystems der Hämophilen, das mit einem hypertrophischen Herzen in Verbindung steht, durch das zeitweise in grösseren Mengen neugebildete Blut, zu einer Berstung der stark gedehnten Capillaren führe.

Symptomatologie und Verlauf.

Die Krankheit zeigt sehr verschiedene Grade der Entwicklung und durchaus nicht in allen Fällen dieselbe Intensität der Erscheinungen. Namentlich hat das Studium der Bluterfamilien gezeigt, dass man bei den einzelnen Mitgliedern derselben alle Stadien der Krankheit, von den leichtesten, rudimentären Formen an bis zu den schwersten, ausgebildetsten verfolgen kann. Die leichteren Formen sind zwar auch durch die auffallende Neigung zu Blutungen charakterisirt, ohne dass letztere jedoch jemals einen das Leben direct bedrohenden Grad annehmen.

Die erste Blutung tritt in nahezu drei Viertel der Fälle vor Vollendung des zweiten Lebensjahres auf; der äusserste Termin der Blutung fällt auf das 22. Lebensjahr; nur in ganz vereinzelten Fällen hat man in höherem Alter noch das Auftreten einer ersten Blutung beobachtet. Grössere Neigung zu Hämorrhagien zeigt sich bei den Blutern um die Zeit der physiologischen Entwicklungsabschnitte (beide Dentitionsperioden, Pubertät, Klimakterium). Die meisten Bluter gehen in den ersten Lebensjahren zu Grunde; ein grösserer Theil vor Vollendung des 10. Lebensjahres. Nur selten wird ein hohes Alter erreicht, doch kennt man auch Bluter, welche das 70. Jahr und noch ein höheres Alter erreicht haben. Mit dem zunehmenden Alter erlischt die hämophilische Veranlagung mehr und mehr, bis sie endlich ganz verschwindet.

Die Thatsache, dass Jemand Hämophile ist, wird häufig genug, falls er nicht aus einer Bluterfamilie stammt und schon ältere hämophile Geschwister, namentlich Brüder hat, rein zufällig entdeckt, indem er beispielsweise beim Spielen in Folge ganz geringfügiger Verletzungen schwere, kaum stillbare Blutungen bekommt. In anderen Fällen wurde die Krankheit dadurch entdeckt, dass Knaben in Folge ganz gelinder Züchtigungen seitens des Lehrers blutige Striemen und Hauthämorrhagien davon trugen. In einzelnen Fällen machten auch erst Chirurgen bei gelegentlichen operativen Eingriffen die unangenehme Erfahrung, dass sich die Blutung aus den Operationswunden nicht stillen liess, und dass sie Bluter unter den Händen hatten. Am frühesten wird die hämophile Disposition des Neugeborenen erkannt, wenn sich bei der Durchschneidung und Unterbindung der Nabelschnur Blutungen einstellen, die sich zuweilen als unstillbare herausstellen und selbst den Tod des Kindes zur Folge haben. Indess dürfen durchaus nicht alle Nabelblutungen der Neugeborenen auf hämophile Disposition des Kindes zurückgeführt werden. Es ist nachgewiesen, dass sich Nabelblutungen bei Neugeborenen auch unter dem Einfluss bakteritischer Blutinfection vollziehen können. Der nächste Termin, welcher zur Entdeckung der Krankheit führen kann,

ist die rituelle Circumcision, welche bekanntlich am achten Tage nach der Geburt vollzogen wird. Dagegen gelten Impfstiche erfahrungsgemäss als relativ ungefährlich. Die Krankheit kann indess auch latent bestehen, ohne sich gerade frühzeitig spontan zu erkennen zu geben; erst bei geeigneten Veranlassungen und Gelegenheitsursachen tritt das Leiden sichtbar hervor. Die günstigste Veranlassung dazu ist die Periode der ersten Dentition, und so sehen wir auch zur Zeit derselben häufig die ersten manifesten Kundgebungen unter der Form schwerer Zahnfleischblutungen zum Vorschein kommen. Wenn, was selten geschieht, weibliche Bluter während der ganzen Kindheit frei bleiben, so treten die ersten hämophilischen Symptome zur Zeit der Pubertät auf und wiederholen sich bei jeder Menstruation, wobei der Monatsfluss ungewöhnlich lang dauernd und profus ist. Auch nach der Geburt treten häufig schwere, selbst tödtliche Blutungen auf, so dass Kehrer vorgeschlagen hat, die Gravidität bei hämophilen Frauen durch künstliche Einleitung der Frühgeburt zu unterbrechen.

Das Auftreten relativ starker Blutungen ohne jede nachweisbare Ursache oder in Folge der geringfügigsten äusseren Anlässe ist das vornehmste Symptom der Hämophilie. Vorwiegend (etwa in 50%) ist die Schleimhaut der Nase Sitz der Hämorrhagie; es folgen in weitem Abstand Zahnfleisch- und Darmblutungen (je etwa mit 12%), dann Lungen-, Nieren- und Magenblutungen (je gegen 6%). Am häufigsten sind die Blutungen der Haut und Schleimhäute, ferner der Gelenke und endlich die Metrorrhagien. Abgesehen von den Gelenkblutungen, auf welche wir noch näher einzugehen haben werden, kommen Blutungen der serösen Häute ohne nachweisbare Ursache selten genug vor. Dagegen trifft man gelegentlich auf Blutungen aus den Conjunctiven, welche manchmal so heftig sein können, dass der Tod dadurch bedingt wird. Derartige Beobachtungen sind in einem Fall bei zwei Brüdern von ganz jugendlichem Alter gemacht worden, die beide Bluter waren. Zuweilen sind die Blutungen so reichlich, dass der Tod binnen wenigen Stunden eintritt. Es ist oft erstaunlich, wie ungeheure Blutmengen Hämophile verlieren können, und wie schnell sie sich davon erholen. In dem Cohen'schen Fall verlor die Patientin pro Stunde ein Pfund Blut und in einem anderen ein Hämophile innerhalb 11 Tage 24 Pfund Blut. Mitunter setzt eine Ohnmacht in Folge von Gehirnanämie der weiteren Blutung ein Ziel, wobei der Blutdruck auf ein Minimum absinkt; mit steigender Zunahme desselben beginnt die Blutung von Neuem. Die unverhältnissmässig schnelle Regeneration des Blutes ist auf die bereits oben erwähnte Steigerung der hämopoietischen Function des Knochenmarks bei der Hämophilie (Fischer) bezogen worden, welche indess lediglich hypothetischer Natur ist.

Man unterscheidet bei den Blutungen Hämophiler von jeher zwischen den traumatischen und spontanen Hämorrhagien. Freilich muss man bei dieser Eintheilung eines berücksichtigen. Als spontane werden alle Blutungen bezeichnet, für welche eine plausible Ursache nicht ausgemittelt werden kann. Dabei ist aber zu bedenken, dass es im Charakter der hämorrhagischen Diathese liegt, dass schon auf ganz geringfügige Einflüsse hin der Körper des Hämophilen mit Blutungen reagirt, auf Einflüsse so minimaler Art, dass der Geschädigte sie überhaupt nicht oder nicht sonderlich beachtet. Es unterliegt keinem Zweifel, dass bei dieser Sachlage ein Theil der gemeinhin als spontan aufgefassten Blutungen der Hämophilen in Wirklichkeit zu den traumatischen Blutungen zu zählen ist. Wir unterscheiden bei den Blutungen, traumatischen sowohl als spontanen, zwei Formen: Die oberflächlichen und die interstitiellen.

Die oberflächlichen traumatischen Blutungen können an allen oberflächlich liegenden Theilen des Körpers vorkommen, an allen Theilen der äusseren Haut und an den oberflächlich liegenden Schleimhäuten, sowie denjenigen Mucosen, deren Secrete per vias naturales abgeführt werden. Dazu kommen die serösen Häute im Brust- und Bauchraum. Was die Entstehung der Blutungen aus der Oberhaut und den der natürlichen Inspection zugänglichen Schleimhäuten anbetrifft, so können dieselben durch Riss, Stich, Biss und andere Verwundungen hervorgerufen werden, ferner durch Stoss, Schlag, Fall und durch chirurgische Eingriffe. Zu bemerken ist dabei, dass zufällige Continuitätstrennungen, zumal solche von unregelmässiger Form weit eher zu schweren Blutungen bei Hämophilen Veranlassung geben, als planmässig angelegte, wie sie bei Operationen vorkommen. Loci minoris resistentiae sind Hautstellen mit geschwürigen Processen und Narben. Von den verschiedenen Körperregionen ist die Kopfgegend diejenige, an welcher die Blutungen Hämophiler einen eigenen schweren Charakter anzunehmen pflegen. Wohl die schwersten Blutungen treten noch Zahnextractionen auf. Einmal bedingte die Zerreissung des Hymens eine letale Blutung. Eigenthümlich ist die Thatsache, dass die kleinen Wunden Hämophiler im Verhältniss viel stärker bluten, als grössere Wunden. Fordyce stillte eine Blutung dadurch, dass er die Wunde mit dem Messer erweiterte. Die traumatischen oberflächlichen Blutungen treten meist nur an einer Stelle, solitär, auf. Das Blut dringt aus der Wunde wie aus einem mit Blut getränkten Schwamme; niemals nimmt man eine spritzende Arterie wahr.

Interstitielle Blutungen nach Trauma bilden sich hauptsächlich im Haut- und Unterhautbindegewebe. Sie entwickeln sich schon auf geringfügige äussere Einwirkungen hin. Eine etwas unsanfte Be-

rührung, ein nicht böse gemeinter Schlag, ein längerer Druck nach Sitzen oder Liegen kann zu interstitiellen Blutungen führen. Es kommt zur Bildung von Blutbeulen (sogenannten Hämatomen). Für die interstitiellen Blutungen sind ganz besonders diejenigen Stellen der Körperoberfläche geeignet, die durch die gebräuchliche Lebensweise am meisten dem Druck ausgesetzt sind, das Gesäss und die oberen hinteren Partien der Oberschenkel sowie der Rücken.

Die diffusen Hämatome finden sich vorzugsweise in den Weichtheilen der Arme und Schenkel, sowie gelegentlich in der Psoasscheide. Sie gleichen zuweilen einer Phlegmone mit gespannter, glänzender, blutreicher Haut und sind sehr schmerzhaft. Die subcutanen Blutergüsse können sehr grossen Umfang erreichen; man hat bei ihnen Vereiterung, Gangrän der Haut und Durchbruch nach aussen beobachtet. Dabei entleert sich aus den subcutanen Hämatomen eine chocoladenfarbene, mit gangränösen Fetzen untermischte Masse.

Oberflächliche spontane Blutungen kommen am häufigsten in den Schleimhäuten vor. Am meisten exponirt ist diejenige der Nase, dann die Mundschleimhaut. Weiterhin kommen spontane Blutungen aus der Schleimhaut der Harnorgane und der weiblichen Sexualorgane, ferner der Lungen, des Magens und des Darms vor. Oberflächliche spontane Blutungen der Haut haben ihre Prädilectionsstellen auf Schnitt- oder Geschwürsnarben. Die Blutung tritt dann oft zur Zeit ein, in welcher die Continuitätstrennung in der Regeneration begriffen ist. Spontane Schleimhautblutungen combiniren sich zuweilen mit solchen der Hautoberfläche.

Die spontanen interstitiellen Blutungen kommen am häufigsten an der behaarten Kopfhaut und im Gesicht, weiterhin am Scrotum, seltener an den Extremitäten und am seltensten am Rumpf vor. Oft sind die Fingerspitzen betheiligt, aus denen das Blut wie aus einem in Blut getauchten Schwamm hervorsickert. Wenn auch diese Blutungen spontan, d. h. scheinbar ohne jede äussere Veranlassung auftreten, so lässt es sich wohl kaum mit Sicherheit entscheiden (vgl. oben), ob nicht auch diese Blutungen, wie die vorher erwähnten »traumatischen« durch ganz unbedeutende, kaum festzustellende mechanische Insulte entstanden sind. Jedenfalls kommen intraparenchymatöse Hämorrhagien innerer Organe an Stellen, welche vor allen äusseren Insulten geschützt sind, fast niemals vor (mit Ausnahme der Nieren), ein Umstand, welcher einen wesentlichen Unterschied zwischen der Hämophilie und der acquirirten hämorrhagischen Diathese nach Strümpell bilden soll.

Die spontanen Blutungen treten oft ganz ohne merkliche Vorzeichen auf. Oft aber fehlt es nicht an sehr deutlichen prämoni-

torischen Erscheinungen. Der Sitz dieser ist das Blutgefässsystem. Es kommt regelmässig vor jeder stärkeren Blutung zu lebhafter Röthung des Gesichts, zu heftigen Herzpalpitationen, zu Ohrensausen, Beängstigung und Schwindelgefühl. An den sichtbaren Arterien sind häufige und kräftige Pulsationen wahrzunehmen. Dabei wird die Psyche stark beeinflusst, der Patient wird unruhig: es ergreift ihn starkes Angstgefühl. Nebenbei tritt starke Abgeschlagenheit auf. Von jeher ist der fluxionäre Charakter dieser Störungen aufgefallen. Immermann hat denselben für seine Theorie verwerthet.

Das fernere Hauptsymptom der Krankheit liegt in der schweren Stillbarkeit der Blutungen. Hierauf beruht die Hauptgefahr der Krankheit und die Ursache, warum die Bluter nur selten ein höheres Lebensalter erreichen. Die offene hämophile Blutung trägt ganz exquisit den Charakter der parenchymatösen Hämorrhagie. Aus der gesammten Fläche, die durch die traumatische Continuitätstrennung entstanden ist, sickert das Blut continuirlich und viele Stunden lang hervor. Auch bei der sorgsamsten Betrachtung gelingt es nicht, ein spritzendes Gefäss aufzufinden.

Wann die Blutung stehen wird, ist im einzelnen Fall nicht vorauszusagen. Es ist ganz unbestimmt, doch wirkt günstig auf das Stehen der Blutung die Folge des grösseren Blutverlustes selbst ein. Der blutende Hämophile wird oft von Ohnmacht befallen. Kurz danach hört die Blutung auf. Sehr häufig währt sie aber so lange, dass es zur Verblutung und zum tödtlichen Ausgang kommt. Während der Blutung besteht oft zunächst eine sehr gesteigerte Herzthätigkeit, später wird, entsprechend der zunehmenden Anämie der Puls klein, bisweilen nicht mehr fühlbar, der Kranke wird bleich und matt, in sehr schweren Fällen treten Sinnestäuschungen, Convulsionen und Delirien auf.

Das ausfliessende Blut erscheint zunächst normal; wenn die Blutung aber lange Zeit anhält, wird es, mit der zunehmenden Anämie fortschreitend, immer heller und wässeriger: die chemische und mikroskopische Untersuchung desselben ist ohne bemerkenswerthes Resultat geblieben. Auch für die von Immermann zu Gunsten seiner Theorie supponirte Plethora fehlen die Anhaltspunkte.

Die interstitiellen Blutungen in der Oberhaut präsentiren sich als Blutbeulen, die gemäss der Umwandlung des Blutfarbstoffes die von allen Blutablagerungen her bekannten Farbenveränderungen durchmachen. Ab und zu vereitert einmal eine solche Blutbeule und bricht wohl auch durch. Leicht verständlich ist, dass die Blutungen die Ernährung und Constitution der Kranken schädigen, um so mehr, als dieselben noch unter gewissen, näher zu erwähnenden Complicationen leiden. Ueberdies wirkt auch die Kenntniss davon, mit einem Leiden, wie der Hämophilie behaftet zu sein, schwer schädigend auf die Psyche und das Nervensystem der Hämophilen.

Unter den charakteristischen Complicationen der Hämophilie nimmt die Neigung zu »rheumatischen« Muskel- und Gelenkerkrankungen die wichtigste Stelle ein, auch schon deshalb, weil sich hierin eine auffallende Analogie zu den hämorrhagischen Diathesen überhaupt zu erkennen gibt. Die Arthropathien, welche in allen möglichen Gelenken auftreten können, kommen sowohl spontan, als im unmittelbaren Anschluss an Traumen vor, die äusserst geringfügig sein können; häufig genug sind sie auch unzweifelhaft rheumatischer Natur, wie die Neigung der Hämophilen, auf »rheumatische« Reize zu reagiren, überhaupt sehr gross ist. Auf das eigenthümliche Verhältniss, welches zwischen den hämorrhagischen Diathesen und den Gelenkerkrankungen besteht, werden wir im nächsten Abschnitt ausführlicher einzugehen haben. Vorzugsweise werden von hämophilischen Arthropathien Knie- und Ellbogengelenk ergriffen. Die Erkrankung beginnt mit Schmerz und Schwellung und kann zu Steifigkeit und Flexionsstellung führen, wie bei subacuter Gelenkentzündung oder bei Tumor albus. Die Unterscheidung ist nicht immer leicht und gelingt zuweilen nur auf Grund vorher beobachteter hämophiler Erscheinungen. Die Gelenkerkrankung tritt zuweilen in einzelnen Attaquen auf, die sich durch Schmerz und Schwellung gewisser Gelenke und durch Fieber zu erkennen geben, gerade wie bei der rheumatischen Polyarthritis. Der Verlauf kann ein sehr chronischer sein. Am häufigsten erkranken jugendliche männliche Individuen an Blutergelenken.

Die Erscheinungen, welche die letzteren darbieten, werden dadurch bedingt, dass in das oder in die Gelenke wiederholt Blutungen stattfinden, während dieselben gebraucht werden. Zu den Blutungen kommen also die Bewegungsreize, um ein eigenartiges Bild von Gelenkentzündung hervorzurufen, welches schliesslich zu partieller Zerstörung der Gelenke, zu schweren Contracturen, Ankylosen und mannigfachen Deformitäten führt. Franz König[1]) theilt die Gelenkerkrankungen der Bluter in drei Stadien ein. Das erste Stadium ist das des ersten Blutergusses und gleicht dem Bilde eines echten Hämarthros. Bei geeignetem Verhalten kann die Krankheit mit diesem Stadium zu Ende gehen, der Hämarthros kann ausheilen. Ist das nicht der Fall, so wirkt das vorhandene Blut als Reiz, neues kommt hinzu, es bildet sich eine eigenthümliche Form der Entzündung, welche sich als Panarthritis äussert, aus, und welche im pathologisch-anatomischen Bilde sowie in den klinischen Erscheinungen sehr viel Aehnlichkeit mit der Form der Gelenktuberculose hat. Dieses Stadium ist als das entzündliche zu bezeichnen (die tumor-albusartige Form des Blutergelenks). Im dritten Stadium spielen regressive Metamorphosen die Hauptrolle, es ist das Stadium der Verödung des Gelenks, der Ver-

[1]) Sammlung klinischer Vorträge. Nr. 36.

wachsung, der Verschiebung der Gelenkflächen, das Stadium der Contractur, der Ankylose, der Deformität der Gelenkenden.

Kommt noch hinzu, dass die Patienten ausser einem frisch entzündeten Gelenk ein oder einige früher erkrankte deforme Gelenke haben, oder kommt es gar während der Beobachtung der Kranken zu frischen Ergüssen, so wird die Diagnose, dass es sich um verschiedene Stadien von Blutergelenken handelt, noch wahrscheinlicher. Fast sicher wird sie, wenn der Patient beobachtet hat, dass die erste Erkrankung in dem Gelenk ganz plötzlich auftrat, dass das Gelenk zunächst ganz schmerzlos und functionell ungestört war, und dass die Verschlechterung schubweise zu Stande kam. Auch die Erscheinungen des dritten Stadiums haben mit denen, welche bei Tuberculose mit der Zeit eintreten, viel Aehnlichkeit. Dagegen fehlt den Blutergelenken in allen Stadien die Neigung zu Abscess- und Fistelbildungen. Oefters heilen mehrere zusammen in sehr kurzer Zeit aus, und es muss den Beobachter stets stutzig machen, wenn ein jugendliches Individuum mehrere anscheinend tuberculöse Gelenke zeigt, welche rasch ausgeheilt sind.

Der erste Bluterguss in das Gelenk eines Bluters verschwindet öfter wieder, ohne dass er Spuren hinterlässt. Dagegen ist nicht zu erwarten, dass ein Gelenk aus dem oben geschilderten zweiten Stadium vollkommen beweglich ausheilt. Mehr oder weniger gestörte Function ist stets zu erwarten, und um so mehr, als die in sonstiger Beziehung so erwünschten gewaltsamen Bewegungen von höchst zweifelhafter Wirkung sind. Meistens bleibt es, wenn ein Bluter zu Gelenkblutung disponirt, nicht bei der Blutung dieses einen Gelenks.

Nach Gayet und Th. Hirsch gleichen die hämophilen Gelenkaffectionen mit Bezug auf die klinischen Erscheinungen zunächst (durch Schmerz, Schwellung, eventuell Fieber, Steifigkeit, Flexionsstellung) einer acuten oder subacuten Gelenkentzündung. Pathogenetisch glauben diese Autoren für die Gelenkaffectionen, neben Blutungsvorgängen, einen rheumatischen Einfluss nicht ausschliessen zu dürfen.

Von anderweitigen Complicationen wäre noch besonders die neuropathische Disposition zu erwähnen, welche sich bei den einzelnen, namentlich weiblichen Patienten in der denkbar verschiedenartigsten Weise äussert. Auch ein relativ häufiges Vorkommen von Neuralgien und gelegentlich von Neuritis ist bei Blutern beschrieben worden. In einzelnen Fällen hat man ein lange bestehendes continuirliches Fieber ohne locale Befunde beobachtet. Schliesslich möchte ich noch das Auftreten umschriebener, harter, schmerzhafter Infiltrate in der Haut und dem Unterhautbindegewebe erwähnen, über denen die Haut in ihrer Färbung ganz unverändert bleibt; diese können später die für Extra-

vasate charakteristischen Veränderungen durchmachen, bilden sich aber auch ohne solche zurück.

Die localen Blutungen auf hämophiler Grundlage.

In den letzten Jahren sind eine Anzahl Fälle publicirt worden, deren gemeinsames und übereinstimmendes Charakteristicum eine mehr oder weniger profuse Blutung aus einer Niere war, deren absolute Integrität entweder auf dem Wege der klinischen Beobachtung oder durch die Operation festgestellt werden konnte. Es lag nun in diesen wichtigen Fällen die Beantwortung der Frage ob, welches Moment als Ursache der Blutung angesprochen werden konnte? Wiewohl bereits Lauenstein seinen grundlegenden Fall schon im Jahre 1887 veröffentlichte, dem eine ganze Reihe anderer Beobachtungen nachfolgte (so von Sabatier, von Schede, Anderson und Legueu im Jahre 1889 und 1890), so verdient doch erst die Mittheilung Senator's: Ueber renale Hämophilie (1891) in wissenschaftlicher Beziehung autoritative Bedeutung. Ich theile daher den Fall im Auszug mit:

Ein 19jähriges Mädchen bemerkte Ende 1887 unmittelbar nach der Menstruation Blut im Harn. Die Untersuchung des entleerten Blutharns ergab damals einen hohen Hämoglobingehalt, jedoch keine Erythrocyten. Nach Verlauf von zwei Jahren, während welcher eine bedeutende Schwäche und zeitweise auftretender Husten Tuberculose vermuthen liessen, wiederholte sich die Blutung; diesmal war sie stärker und dauerte mit geringen Intervallen über ein halbes Jahr. Die Harnanalyse ergab eine wirkliche Hämaturie; das durch die Nieren entleerte Blut unterschied sich von reinem unvermischtem Blut nur sehr wenig. Ende Februar 1890 konnte Senator Folgendes feststellen: Patientin ist gut gebaut, sehr blass, keine Spuren von Abmagerung. Die inneren Organe bieten nichts Abnormes, Lungen und Nieren anscheinend normal. Harnentleerung schmerzlos, vielleicht etwas öfter als normal, jedoch ohne Tenesmus. Das Harnsediment besteht ausschliesslich aus rothen Blutkörpern; Krystalle, Eiter und sonstige pathologische Bestandtheile fehlen. Kein Fieber. Die in Narkose ausgeführte Untersuchung ergibt weder in den Nieren, noch in der Blase, noch in den Geschlechtsorganen irgend welche Veränderungen; dabei wurde mit dem Cystoskop festgestellt, dass das Blut aus dem rechten Harnleiter fliesse. Nachdem die gewöhnlichen Ursachen der Blutung, also Lithiasis, Tumor und Tuberculose ausgeschlossen wurden, stellte Senator die Diagnose Hämophilie, was auch durch die Anamnese bestätigt wurde. Es stellte sich nämlich heraus, dass Patientin aus einer Familie stammte, in welcher Blutungen oft aufgetreten waren. Vier Schwestern und ein im 17. Jahre verstorbener

Bruder hatten grosse Neigung zu Nasenbluten gezeigt; der gegenwärtig ganz gesunde Vater litt als Kind häufig an Epistaxis und Hämoptoë, ohne irgend welche Veränderungen in den Lungen. Elf Geschwister des Vaters leiden oder litten ebenfalls an Nasenbluten; ein Onkel der Patientin, der seit langer Zeit an Epistaxis gelitten hat, bekam im 20. Lebensjahre einen 24 Stunden dauernden Anfall, nach welchem blutige Flecke am ganzen Körper auftraten und Blutbrechen erfolgte; die Krankheit endete nach 14 Tagen mit dem Tode. Ein zweiter Onkel ist Vater von zwei Kindern, welche die Epistaxis von ihm geerbt haben. Die Mutter des Vaters hatte bis zu ihrem Tode ungewöhnlich profuse Menses. Zweifellos stammte also die Patientin aus einer Bluterfamilie; obwohl sich bisher keinerlei Symptome von Hämophilie gezeigt hatten, glaubt Senator angesichts des Mangels anderweitiger Ursachen eine Hämaturie hämophilen Ursprunges annehmen zu dürfen. Die fortwährende Blutung hatte eine schwere, allen innern Mitteln trotzende Anämie zur Folge, und es wurde daher die Nephrektomie beschlossen und ausgeführt. Das blossgelegte Organ wurde entfernt, obwohl es anscheinend unverändert war. Der weitere Verlauf war sehr günstig. Schon am zweiten Tage nach der Operation verschwand das Blut aus dem Urin, um nicht wiederzukehren. Vier Wochen darauf verliess die Kranke das Hospital ganz gesund. Die Untersuchung der exstirpirten Niere ergab kleine Entzündungsherde und Extravasate; sonst war das Organ absolut normal.

Ich schliesse hieran die zwei anderen analogen Fälle, welche sich in der Literatur finden; beide stammen aus der Leyden'schen Klinik und sind von Klemperer beschrieben worden. (Deutsche Med. Wochenschrift 1897.)

Ein 35jähriger Mann trat am 15. April 1893 in die Klinik ein. Der Vater des Patienten starb an Typhus, die Mutter lebt und leidet seit frühester Kindheit an häufigen subcutanen Blutungen und starken Hämorrhagien, selbst nach unbedeutenden Verletzungen. Ihr Bruder starb an einer Blutung während einer Amputation. Ein Bruder des Patienten disponirt ebenfalls zu Blutungen. Er selbst hatte gleich nach der Geburt eine starke Blutung aus der Nabelschnur. In der Kindheit traten des Oefteren Nasen- und sonstige Blutungen nach unbedeutenden Traumen auf. Vom dritten Lebensjahr angefangen, litt er an Gelenkschwellungen der oberen und unteren Extremitäten. In der Regel stellten sich diese Schwellungen ohne Grund, plötzlich, meist früh Morgens ein, waren äusserst schmerzhaft und pflegten gegen Abend zu verschwinden; die volle Beweglichkeit der Glieder konnte jedoch erst nach Monaten wieder erlangt werden. Im 15. Lebensjahre erfolgte ein Schenkelbruch, wobei durch die starke subcutane Hämorrhagie die normale Heilung verzögert wurde. Die erste Hämaturie trat im 16. Jahre auf, begleitet von einem dumpfen

Schmerz in der rechten Nierengegend, der gleich alsbald kolikartig wurde; es folgten Brechneigung und Erbrechen. Der Urin war blutig roth oder schwarz. Dieser Zustand währte mehrere Monate, worauf sich die Blutungen in Intervallen von $^{1}/_{2}$—2 Jahren wiederholten. Ein Anfall von Hämaturie dauerte 13 Wochen. Patient suchte keine ärztliche Hilfe, da er sich für einen Bluter hielt und die Hämaturie als ein Symptom des allgemeinen Leidens betrachtete. Während des Anfalles verhielt er sich ruhig und linderte die Schmerzen mit grossen Gaben Morphium, das seiner Zeit gegen die Gelenkschwellungen angewendet wurde. Die Klinik suchte Patient auf, lediglich um seine Morphiumsucht behandeln zu lassen. Er ist blass, nervös, die inneren Organe gesund. Am vierten Tage nach der Aufnahme erfolgte eine zwei Wochen dauernde Nierenblutung. Der Harn enthielt nur Blut. Patient wurde am 15. Mai 1893 gesund entlassen. Gegen Ende seines Spitalaufenthalts traten zwei Blutungen in den Handgelenken auf. Dergleichen kam auch später ziemlich oft vor. Die Hämaturie wiederholte sich jedoch seit März 1896 nicht mehr.

Der dritte Fall betraf einen 26jährigen Beamten, der hereditär wenig belastet war. Er selbst war Bluter. Seit dem 16. Jahre traten fast jedes Jahr Anfälle von Hämaturie auf, welche zuweilen mehrmals im Jahre kamen und stunden- bis wochenlang dauerten. Dabei empfand der Kranke unbedeutende Schmerzen in der rechten Nierengegend. Patient wandte sich an einen Arzt nur dann, wenn die Blutung über acht Tage dauerte. Am 2. November 1895 traten Schmerzen in der rechten Nierengegend auf, und am 9. November entleerte er blutigen Urin. Die Untersuchung ergab nichts Abnormes. Im Urin fand man ausser Blut nichts Pathologisches. Trotz zahlreich angewendeter Mittel dauerte die Blutung fort, und die Anämie wurde immer stärker. Am 28. December wurden alle Medicamente fortgelassen und mit Hydrotherapie begonnen. Patient erhielt täglich ein zehn Minuten langes Bad, dem Begiessungen der Nierengegend folgten. Man begann das Bad mit 35° C. und liess allmälig die Temperatur auf 24° C. fallen. Die Begiessungen hatten eine Temperatur von 28—16° C. Allmälig wurden die Blutungen geringer, und endlich der Urin klar. Am 15. Januar verliess Patient die Klinik geheilt.

Ein vierter Fall findet sich in der Arbeit von S. Grosglik: Ueber Blutungen aus anatomisch unveränderten Nieren (Sammlung klinischer Vorträge Nr. 203). Dieser Patient war ein ausgesprochener Bluter und stammte von Eltern, die selbst beide Bluter waren. Die Hämaturie trat auf, nachdem er alle möglichen anderweitigen Blutungen durchgemacht hatte, welche schwanden, seitdem die Nierenblutungen auftraten.

Grosglik theilt in seiner schönen Arbeit im Ganzen mit seinem eigenen 18 Fälle von einseitiger Hämaturie mit, welche weder auf Li-

thiasis, noch auf Tuberculose, noch endlich auf Neoplasmen beruhten. In der überwiegenden Mehrzahl derselben wurde durch die directe Betrachtung der aufgeschnittenen Niere, welche dann wieder zugenäht und versenkt wurde, nachgewiesen, dass eine anatomische Ursache für die unilaterale Hämaturie nicht bestand. In einer anderen Zahl von Fällen wurde die blutende Niere exstirpirt. Die Fälle selbst ähneln einander klinisch fast zum Verwechseln; das Wesentliche der vier oben mitgetheilten Fälle ist der Nachweis, dass es sich um ererbte hämophile Disposition handelte. Von diesen ist die Senator'sche Kranke dadurch ausgezeichnet, dass bei ihr früher keine Neigung zu Blutungen bestand; auch später war die Niere die einzige Quelle der Blutung. Jedoch kennen wir die Thatsache sehr wohl, dass manche Bluter im 22., ja selbst 25. Lebensjahre die erste Blutung bekommen, und die Kranke Senator's war erst 18 Jahre alt.

Die anderen Fälle von einseitiger Hämaturie, wozu auch die vor Senator mitgetheilten gehören, sind, abgesehen von der hämophilen Disposition, die bei ihnen fehlte, in ihren klinischen Erscheinungen von den mitgetheilten nicht zu unterscheiden. Nachdem mehr oder weniger intensive Schmerzen vorangegangen waren, zuweilen auch heftige Koliken, wird blutiger Harn entleert, der ausser den corpusculären Bestandtheilen des Blutes nichts Pathologisches enthält, einige Male wurden Oxalate und einmal granulirte Cylinder vorübergehend gefunden. Die cystoskopische Untersuchung ergibt die Einseitigkeit der Blutung. Nachdem dieselbe kürzere oder längere Zeit angedauert, verschwindet sie, um nach verschieden langen Intervallen wiederzukehren. In denjenigen Fällen, in welchen sie so heftig war, dass das Leben dadurch bedroht schien, hat man sich zur Operation entschlossen, wobei meistens das Aufschneiden der ganzen Niere oder die Eröffnung des Nierenbeckens genügte, um vollständige Heilung zu erzielen; in einem Falle wurde sogar nur der hohe Blasenschnitt ausgeführt. Alle Fälle gingen in Heilung über. Nach der Operation wurde meistens noch 1—3 Tage lang Blut entleert. Als Aetiologie für die andern Fälle wurden zum Theile Ueberanstrengung beim Reiten oder Radfahren, zum Theile Nerveneinflüsse geltend gemacht. Soviel scheint festzustehen, dass, wenn nicht die Intensität der Blutung die Operation dringend indicirt, man in leichteren Fällen auch ohne jeden operativen Eingriff auskommt.

Hervorzuheben ist noch die Thatsache, welche häufig beobachtet ist, dass die anderweitigen Blutungen bei Hämophilen aufhören, wenn Hämaturie eintritt.

Es ist das unbestreitbare Verdienst Senator's, die Nierenblutungen auf hämophiler Grundlage betont und in das richtige Licht gestellt zu haben; indess ist trotz allem der Verdacht gerechtfertigt, ob es sich im

Falle Senator's um wirkliche renale Hämophilie, und nicht vielmehr um angioneurotische Blutungen gehandelt habe, da bekanntlich bei wirklich Hämophilen nach operativen Eingriffen stets schwerste, ja selbst unstillbare Blutungen eintreten, während in seinem Falle die Heilung glatt von Statten ging. Man darf indessen die Hämaturien nicht als die einzigen localen Blutungen bei Hämophilen auffassen. Wir bekommen unter den gleichen Verhältnissen gelegentlich bei bis dahin von Blutungen frei gebliebenen Blutern im Pubertätsalter oder noch später Lungen- oder Magenblutungen zu sehen, für welche sich ebenfalls nicht der geringste anatomische Anhalt nachweisen lässt. Die Fälle von Hämaturie haben besonders das Interesse erweckt durch ihre Einseitigkeit und dadurch, dass es möglich war, in Folge des operativen Eingriffes die Diagnose während des Lebens mit einwandfreier Genauigkeit und Sicherheit zu stellen, was für die anderen Organe, namentlich den Magen und die Lungen, nicht möglich ist.

Prognose.

Die Prognose ist keine günstige: 60% der Bluter erliegen vor dem achten Lebensjahre, nur 11% erreichen das zweiundzwanzigste. Nach der Pubertät sind die Aussichten etwas besser; immerhin kann auch im späteren Leben schon eine leichte Verletzung tödten. In einer finländischen Familie starben aus fünf Generationen, welche von einem nicht-hämophilen Stammelternpaar abstammten, 14 männliche Nachkömmlinge in Folge directer Verblutung. Die ersten Symptome der Krankheit waren bemerkt worden, nachdem die Kinder ein Alter von 6 Monaten erreicht hatten.

Behandlung.

Allgemeine Prophylaxe. Bei der Erblichkeit der Krankheit und mit Rücksicht auf die Thatsache, dass dieselbe im Wesentlichen durch das weibliche Geschlecht fortgepflanzt wird, liegt es nahe, durch entsprechende Heiratsverbote auf die Beschränkung der Hämophilie hinzuweisen. Es sind von solchen Erwägungen aus Grundsätze festgestellt worden, nach denen die Ehefrage in Bluterfamilien behandelt werden soll. Die auf Grandidier's reiche Erfahrungen sich stützenden Leitsätze in dieser Hinsicht lauten:

1. Allen weiblichen Mitgliedern von Bluterfamilien, gleichgiltig ob sie selbst Bluterinnen sind oder nicht, ist die Ehe zu widerrathen.

2. Allen männlichen Mitgliedern, die nicht selbst Bluter sind, ist die Ehe unbedingt zu gestatten.

3. Einem Bluter männlichen Geschlechtes ist nur dann das Heiraten zu widerrathen, wenn nachgewiesen ist, dass in seiner Familie auch hämophile Männer hämophile Kinder gezeugt haben, vorausgesetzt, dass die betreffenden Männer gesunde Töchter aus gesunden Familien geheiratet hatten. Für die Begünstigung der Hämophilie werden auch Verwandtenehen verantwortlich gemacht. Wie viel an dieser Annahme berechtigt ist, ist schwer abzuschätzen. Es steht damit ebenso, wie im Allgemeinen mit unserem positiven Wissen von der Schädlichkeit und Unschädlichkeit der Verwandtenehen. Es kann kein Zweifel darüber bestehen, dass ein ärztliches Eheverbot wenig wirksam ist. Das Verlangen, die Tochter zu verheiraten, dürfte gerade in einer Bluterfamilie viel stärker sein, als das Bedenken dawider, dass der Ehe Bluter entstammen könnten.

Hervorragende Bedeutung hat für die Bekämpfung der Hämophilie die **individuelle Prophylaxe.** Sie hat mit dem ersten Lebenstage zu beginnen und muss während der ersten Lebensjahre eine sehr strenge sein, im Hinblicke auf die Erfahrung, dass gerade in dieser Zeit die Blutungen Hämophiler eine ungemeine Gefahr besitzen. Grundsätzlich zu unterlassen sind bei Säuglingen, bei denen der Verdacht auf Hämophilie vorliegt, alle Eingriffe, die auf die chirurgische Beseitigung geringfügiger angeborener Fehler hinzielen. Dahin gehört die Operation der Hasenscharte, des Wolfsrachens, die Durchschneidung des Zungenbändchens, die Operation der Syndaktylie, die Beseitigung von Nävis u. a. Auf das Dringendste zu widerrathen ist vom Arzte die rituelle Circumcision bei Kindern aus strenggläubigen jüdischen und muhammedanischen Bluterfamilien. Was die Juden angeht, so können die religiösen Bedenken mit dem Hinweise darauf beschwichtigt werden, dass in den Religionsbüchern die Lebensgefahr der hämophilen Blutung als Grund anerkannt ist, um deswillen die rituelle Circumcision unterbleiben darf. Bei Mädchen muss die übliche Durchlochung der Ohrläppchen unterbleiben. Vielfältige Erfahrung lehrt, dass der Impfstich zu lebensbedrohlichen Blutungen bei Hämophilen nicht Anlass gibt; die Schutzpockenimpfung kann deswegen auch an Säuglingen (und an Wiederimpflingen) ohne Bedenken vollzogen werden. Grösste Sorgfalt ist in Bluterfamilien auf die Zahnpflege der Kinder zu verwenden. Die periodische Besichtigung des Gebisses durch einen sachkundigen Arzt und die sofortige Beseitigung auch der kleinsten Schäden an den Zähnen, um diese möglichst zu conserviren, ist nöthig. Bei der eminenten Gefahr, die chirurgische Eingriffe in der Mundhöhle, insbesondere Zahnextractionen, bedingen, ist darauf Bedacht zu nehmen, solche Eingriffe so viel als möglich bei Kindern aus Bluterfamilien zu verhüten. Zu unterlassen ist die Application von Blutegeln, Vesicantien, Schröpfköpfen sowohl bei kindlichen als auch bei erwachsenen Blutern. Wenn die Kinder sich selbstständig zu bewegen be-

ginnen, sind ihre Spiele mit anderen Kindern zu überwachen. Die Wärterin ist darüber zu unterrichten, dass die Kinder sich nicht verletzen oder beschädigen dürfen. Das Spielzeug ist so auszuwählen, dass eine Hautverletzung ganz ausgeschlossen ist. Hämophile Kinder dürfen nicht gezüchtigt werden. Sobald die Kinder genug Verständniss dafür haben, sind die Bluter und ihre Gespielen davon in geeigneter Weise in Kenntniss zu setzen, dass Verletzungen durch Fall, Stoss, Stich mit einer Nadel oder Feder dem Bluter leicht verderblich werden können. Kommen die Kinder in die Schule, so ist von den Eltern dem Classenlehrer mitzutheilen, dass sein Zögling einer Bluterfamilie angehört. Praktisch ist es, dass der Hausarzt den Lehrer zu sich bescheidet und ihn, so weit es für die Ueberwachung des Kindes in der Schule nöthig ist, über die Erscheinungen der Hämophilie unterrichtet. Daraus kann der Lehrer entnehmen, wie er selbst sich dem hämophilen Schüler gegenüber zu verhalten hat, und welche Anweisungen er den Mitschülern eines Bluters für den Umgang mit diesem zu geben hat. Hämophile Kinder dürfen am Turnunterricht nicht theilnehmen; sie dürfen niemals gezüchtigt werden.

Bei der Wahl des Berufes sind Bluter von vornherein durch den Umstand eingeengt, dass sie im Vergleich zu anderen schwächlich sind. Sie werden sich solchen Berufsarten zuwenden, bei denen es auf körperliche Leistungen wenig ankommt. Unbemittelten ist besonders der Eintritt in den Bureaudienst als Schreiber oder Zeichner anzurathen. Nicht erlernen dürfen sie von den leichteren Gewerben solche, bei denen häufig kleinere Verletzungen vorkommen, wie die Uhrmacherei, das Graveur-, Tapezierer-, Goldschmiede-, Barbiergewerbe. Bemittelte Bluter wenden sich mit Vortheil dem Gelehrtenberuf zu. Studirenden ist Fechten und Mensur zu untersagen. Durchwegs sind Bluter vom Militärdienst auszuschliessen.

Allgemeine Behandlung. Hämophile müssen eine besondere Diät einhalten und Getränke, die das Gefässsystem leicht erregen (Alcoholica, Thee, Kaffee) vermeiden. Anzurathen ist der Genuss von Milch, Limonaden. Die festen Speisen sollen milde sein: stärker gewürzte sollen möglichst vermieden werden. Vegetabilische Nahrung (besonders frische Gemüse und Salate) wird empfohlen. Die allgemeine Ernährung ist durch Bäder, eventuell Seebäder, kalte Abreibungen und Landaufenthalt zu fördern.

Specielle Behandlung. Es ist versucht worden, durch künstliche Darreichung von Arzneimitteln auf die Krankheit einzuwirken. In einem Fall von Wickham Legg soll durch Eisenchloridgebrauch Besserung erzielt worden sein. Daneben wurden in gleicher Richtung geprüft: Mineralsäuren, Zucker, essigsaures Blei, Magnesia sulf. und Natr. sulfur.

Die salinischen Mittel wirken vielleicht in dem Sinne, dass sie den Congestionszuständen, die bei der Hämophilie eine Rolle spielen, entgegenarbeiten. Auch allgemein stärkende und tonisirende Mittel sind vielfach in der blutungsfreien Zeit in Anwendung gezogen worden. Auch hat man während dieser, und wenn irgend welche Zeichen auf das Herannahen von Blutungen hindeuteten, durch Secale, Plumbum aceticum, Hydrastis canadensis, auch wohl durch Opiate und Argentum nitricum die hämorrhagische Diathese zu bekämpfen versucht. Im Ganzen ist von der arzneilichen Behandlung der Hämophilie nicht viel zu erwarten.

Was die Behandlung der Blutung bei einem Hämophilen im bestimmten Falle angeht, so ist an erster Stelle daran zu denken, die Blutung mechanisch zu bekämpfen. Man lasse das Glied hoch lagern. Bisweilen genügt schon diese Anordnung, um die Blutung zum Stehen zu bringen. An zweiter Stelle kommt die Verwendung örtlicher Styptica in Frage. Anzuwenden ist Eisenchlorid und unter Umständen auch das Glüheisen. Bisweilen ist die Tamponade von Erfolg; das Gleiche gilt von der Umwicklung eines blutenden Gliedes mit Gummibinden und von der Compression der nächsten grösseren Arterie. Nothwendig wird bisweilen die Unterbindung eines grossen Gefässes. So hat Hémard, um die Blutung nach Zahnextraction zu stillen, die Carotis communis unterbunden.

Von inneren Mitteln kommen das Secale cornutum und dessen Derivate in Frage. Die Wirkung derselben ist aber bei der entwickelten Krankheit sehr fraglich.

Blutungen bei hämophilen Frauen in der Gravidität lassen die Einleitung des künstlichen Aborts oder der Frühgeburt angezeigt erscheinen (Kehrer).

Ganz besonders wichtig aus therapeutischen Gründen erscheint mir die Behandlung der Blutergelenke. Ich folge hier der Empfehlung von F. Koenig: Ein frischer Hämarthros bei einem Bluter soll vor Allem so behandelt werden, dass der Patient das betreffende Gelenk nicht gebraucht; mässige Compression dient ganz entschieden der Resorption. Die Frage, ob überhaupt irgend eine operative Behandlung zur Beseitigung eines erkrankten Blutergelenkes erlaubt ist, glaubt Koenig bejahen zu dürfen, insofern sie sich auf die Punction der Gelenke bezieht. Koenig hat im Ganzen dreimal Punctionen an Kniegelenken, zweimal mit Carbolauswaschungen gemacht. Keinmal hat der Eingriff etwas geschadet, zweimal sind die Patienten, der eine sehr gebessert, der andere geheilt, entlassen worden. Doch räth Koenig, hier die Grenzen der operativen Eingriffe zu ziehen. Von drei Patienten, bei denen Koenig irrthümlicher Weise Gelenkschnitte machte, in der Annahme, Tuberculose vor sich zu haben, haben sich zwei verblutet und einer ist nach mannigfachen Blutungen

mit steifem Gelenk verheilt. — Nach Gayet soll die Behandlung der hämophilen Arthropathien im acuten Stadium durchaus expectativ sein; später jedoch will er eventuell durch Gelenkpunction und Incision mit Entfernung der Coagula die Rückbildung fördern, wobei Blutungsrecidive weniger zu fürchten sind.

III. Morbus maculosus Werlhofii (Blutfleckenkrankheit).

(Purpura simplex, haemorrhagica, rheumatica seu Peliosis rheumatica Schoenleinii.)

Begriffsbestimmung.

Die Blutflecken sind, wie sich bei ihrer auffälligen Erscheinung von selbst versteht, den Aerzten von Alters her bekannt. Ebenso ist leicht erklärlich, dass man die aus allen möglichen Ursachen entstandenen Blutflecken zusammengeworfen, und Affectionen, bei denen nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse die Blutflecken ein nur nebensächliches Symptom bilden, von einem einheitlichen Gesichtspunkt aus betrachtet hat. Aus der Masse der Erkrankungen, bei denen sich Blutflecken auf der äusseren Haut finden, sonderte zuerst Werlhof im Jahre 1775 ein eigenes, später nach ihm benanntes Krankheitsbild ab, welches er als Purpura haemorrhagica bezeichnete. Später kam es zu weiteren Abscheidungen auf dem Gebiete der hämorrhagischen Erkrankungen. Neben der genannten wurde eine Purpura simplex als eigenes Krankheitsbild abgesondert; als Abart kam daneben die Purpura urticans zur Geltung. Schliesslich entstand noch, wesentlich auf die Autorität Schönlein's hin, die Peliosis rheumatica. Es ist zuzugestehen, dass eine solche Theilung für ihre Zeit nicht unberechtigt war; sie musste statthaben, wenn auf eine subtile Unterscheidung der klinischen Merkmale ganz besonders Werth gelegt wurde. Von solchem Gesichtspunkte aus wurde auf das einzelne Symptom ein sehr hoher Werth gelegt, wie sich die Statuirung der Peliosis rheumatica im Grunde allein auf die Wahrnehmung stützte, dass sich neben der Purpura gelegentlich eine Gelenkaffection findet. Man übersah dabei, dass sich gar nicht selten die letztere im Gefolge aller möglichen hämorrhagischen Erkrankungen findet, nicht nur der stricte zu den »Purpura«-Formen gehörigen Krankheitsbildern, sondern auch im Verlauf des Scorbuts und der Hämophilie. Mit Bezug auf diese Thatsache ist naturgemäss die Scheidung der verschiedenen Purpuraformen nicht mehr so berechtigt, als man früher an-

nahm. Thatsächlich hat sich auch seit den Siebzigerjahren ein Wandel in der Auffassung der Blutfleckenkrankheit vollzogen insoferne, als die Neigung dahin geht, die Purpura-Erkrankungen als zusammengehörig zu betrachten und die einzelnen, früher als selbstständig erachteten Formen von einem gemeinsamen Standpunkte aus abzuhandeln. Ich stehe auf Grund meiner eigenen vieljährigen Beobachtungen ganz stricte auf dem Standpunkt, dass es sich bei den einzelnen Purpura-Erkrankungen nicht um essentielle Unterschiede, sondern lediglich um graduelle, d. h. um solche in der Intensität der Erkrankung handelt, wenn auch gelegentlich diese graduellen Unterschiede sich klinisch in so differenter Weise präsentiren können, dass der Unerfahrene scheinbar ganz verschiedenartige Krankheitsbilder vor sich zu haben glaubt, die nichts miteinander zu thun haben. Dieser Identitätsstandpunkt ist von manchen Autoren noch überschritten worden, die es nicht mit der Zusammenlegung der verschiedenen Purpuraformen genug sein liessen, sondern, wie Schwimmer und Scheby-Buch, auch noch den Scorbut in diese Krankheitsgruppe hineinlegen wollten; andere Autoren fügten auch noch die Hämophilie hinzu. Abgesehen von den durch die Bakteriologie erforschten Thatsachen, die hoffentlich in den künftigen Jahren noch sicherere Bestätigung erfahren werden, ist die Blutfleckenkrankheit eine in Folge Einwirkens unbekannter Schädlichkeiten erworbene, sporadisch auftretende, nur vorübergehende Neigung zu den verschiedenartigsten Blutungen, bei welcher im Gegensatz zu der Hämophilie das congenitale und hereditäre Moment nicht wirksam ist, und die anders als der Scorbut, abgesehen von dessen Neigung zur epi- und endo-demiologischen Verbreitung, zumeist ohne gleichzeitige schwere Schädigung des Allgemeinbefindens für längere Zeit in die Erscheinung tritt. Für den Scorbut ist gerade der Umstand massgebend, dass er nicht nur sporadisch, sondern auch epidemisch oder endemisch auftritt. Noch charakteristischer aber ist für ihn seine Abhängigkeit von äusseren Bedingungen; er ist fast ausnahmslos der Ausdruck schwerer Ernährungsstörungen, die durch essentielle Krankheiten oder durch lang andauernde unzureichende und unzweckmässige Ernährung hervorgerufen wurden. Der Morbus maculosus Werlhofii ist von der Hämophilie in erster Linie und ganz wesentlich dadurch unterschieden, dass er unzweifelhaft stets zu den erworbenen Krankheiten gehört, bei welchen im Gegensatz zu jener das Moment der Erblichkeit nicht wirksam ist. Ihm ist nichts von dem congenitalen Charakter eigen, der die Hämophilie auszeichnet. Dieses unterscheidende Merkmal gilt auch für den Scorbut. Im Gegensatze zu den Scorbutkranken ist der Bluter noch sehr häufig gut genährt und kräftig, ja bis auf seine Neigung zu spontanen Blutungen als fast gesund zu betrachten. Bei dem Vergleich der Hämophilie mit den verwandten Erkrankungen aus der Gruppe der hämorrhagischen Diathesen

tritt aufs Schärfste eine Besonderheit der Hämophilie hervor; sie ist im Gegensatz zu den anderen genannten Krankheiten kein Krankheitsprocess, sondern ein dauernder Zustand, der sich bald durch bekannte, bald durch unbekannte Ursachen äussert.

Der vorhin ausgesprochenen Anschauung Rechnung tragend, werden wir zwar die Purpura-Erkrankungen gemeinsam abhandeln, dabei aber die ältere klinische Eintheilung nicht vergessen; wir werden uns gegenwärtig halten, dass zwischen den einzelnen Krankheitsformen Uebergänge vorkommen, dass aber die zwischen ihnen aufgerichteten Schranken zuguterletzt nur künstliche sind.

Die Statuirung einer Purpura als eigenes Capitel der speciellen Pathologie hat zur Voraussetzung, dass alle diejenigen Erkrankungen, welche mit Hautblutungen verbunden sind, bei denen diese aber nichts Wesentliches, Bestimmendes darstellen, sondern nur ein Einzelsymptom in der Summe des Gesammtbildes, von vornherein gänzlich ausgeschlossen werden. Es kommen hiebei unter Anderem in Frage: die hämorrhagischen Pocken, die Typhen, die acute Leberatrophie, die Phosphorvergiftung, die Sepsis, die Endocarditis ulcerosa, die perniciöse Anämie, die Leukämie, das gelbe Fieber, der Icterus gravis, die Schlangenbissvergiftungen u. a. m. Von einer Purpura kann immer nur dann die Rede sein, wenn die Hämorrhagien für sich allein bestehen und das ganze Krankheitsbild beherrschen. Freilich muss dabei eine leicht erklärliche Folgeerscheinung, wie die consecutive Anämie, bei der Betrachtung der Krankheit gänzlich in den Hintergrund gestellt werden.

Aetiologie.

Bei denjenigen Ecchymosen, welche zahllos über den Körper zerstreut sind, gelingt es nicht selten, inmitten jeder einzelnen die das Capillargefäss verstopfende Substanz und damit die dyskrasische Natur der ganzen Affection ad oculos zu demonstriren. So kann man oft an den multiplen capillären Blutungen der septischen Affectionen, welche schon dem blossen Auge erkennbare weisse Centren inmitten des ergossenen Blutes erkennen lassen, Verstopfungen der Capillaren und capillären Venen mit Mikrococcuscolonien nachweisen, ebenso bei den hämorrhagischen Pocken in den hämorrhagischen Efflorescenzen nicht nur der äusseren Haut, sondern auch in den inneren Organen, Milz, Nieren, Lungen. Auch in den Retinalblutungen konnte ich bei septischer Retinitis central oder abseits das mit pilzlichen Massen verstopfte Gefäss nachweisen, während mir in anderen Fällen ebenso evidenter Sepsis dieser Nachweis nicht gelang. Dieser Versuch, Gefässverstopfungen nachzuweisen, ist in vielen Fällen von hämorrhagischen Exanthemen ebenfalls gänzlich missglückt. Auch bei vielen anderen Krankheiten und Ver-

giftungen, deren hervorstechendstes klinisches Symptom hämorrhagische Zustände sind (Cholera, Pest, gelbes Fieber, Milzbrand, Vergiftung mit Schlangengift, Petechialtyphus u. a.), hat man Verstopfungen der Capillaren in der Umgebung oder dem Centrum der Ecchymosen niemals auffinden können und war zu dem Schlusse genöthigt, dass zymotische Substanzen, Fermentkörper, Ptomaine oder Toxine die hämorrhagische Diathese erzeugen. Wie dieselben aber wirken, ob sie das Blut direct verändern und dadurch Verstopfungen der Capillaren bilden, oder ob sie die Gefässwandung in ihrer Structur oder in der Function für musculäre und nervöse Apparate afficiren, darüber wissen wir nichts Genaues.

Ob nun beim Morbus maculosus, respective der Purpura haemorrhagica auch irgend welche pilzliche Gebilde, respective deren Toxine im Blut kreisen und, auf dasselbe oder die Gefässhäute deletär einwirkend, zu den multiplen Ecchymosen führen, welche diese Krankheit auszeichnen, ist noch keineswegs sicher erwiesen, wenn auch eine solche Annahme äusserst bestechend wäre. Die vorliegenden Thatsachen sind noch keineswegs allgemein anerkannt.

Ajello, welcher in einem Falle von Purpura im Spectrum des Blutes Methämoglobin nachwies, nimmt an, dass die Purpura haemorrhagica durch Autointoxication vom Intestinaltractus in Folge resorbirter Producte der Eiweissfäulniss entstehen könne; auch Schwab nimmt eine Einwirkung von Toxinen bei dem Auftreten dieser Krankheit an. Bei anderen Formen, welche im Anschluss an Infectionskrankheiten entstanden sind (siehe unten), ist das Blut auf Bakterien zum Theil mit positivem Erfolg untersucht worden. Bereits ältere Autoren, wie Batemann und Grisolle, haben gewisse Formen der Purpura für infectiös und contagiös gehalten; für einen Theil der Purpurafälle ist, wie aus den neueren Untersuchungen hervorgeht, der Nachweis einer bacillären Erkrankung erbracht werden. So fanden Bacillen Klebs, Ceci, Reher, Demme, Vessalle, Gendre-Gimard, Simon-Legrain, Jones, Tizzoni, Giovannini, Kolb, Petrone, Babes und Letzerich; Hanot und Luzet, Widal und Thérèse Streptococcen; Lebreton und ich in je einem Fall Staphylococcen; negative Befunde dagegen gaben Marfan, Legendre, Demys u. A. an.

Die besonders von Petrone betonte Auffassung der Purpura haemorrhagica als Infectionskrankheit glaubt Letzerich durch bacteriologische Untersuchungen bewiesen zu haben. In dem Blut eines 25jährigen Mädchens, das an einem langwierigen Anfall dieser Krankheit litt, übrigens geheilt wurde, sah er im Jahre 1884 kleine, glänzende, runde Körperchen. Diese ergaben sich durch Culturen als die Sporen eines Bacillus, den er als Bacillus purpurae näher beschreibt und abbildet. Mit mehreren Generationen dieser Culturen wurde eine grössere Reihe

von Kaninchen durch Injection in der Bauchhöhle inficirt, und zwar jedesmal mit positivem Erfolg; die Thiere zeigten nach Kurzem besonders in den Ohren circumscripte Erweiterungen der Capillaren mit folgenden Blutungen, Injection des Zahnfleisches u. s. w.; wurden die Thiere getödtet, so fanden sich ähnliche Blutungen und Gefässektasien an verschiedenen Stellen des Körpers. Die mikroskopische Untersuchung wies in den Blutgefässen vieler Stellen die beschriebenen Bacillen, respective deren Sporen nach. Am stärksten entwickelt fanden sich dieselben stets in der vergrösserten Leber. Letzerich weist dabei auf die bei der menschlichen Erkrankung häufige Leberschwellung hin. (? Ref.) Weiter fand er in den Organen der Versuchsthiere sehr starke Anhäufung der rothen Blutzellen und dadurch bedingte Stase in den Capillaren, ferner an den Stellen der dichotomischen Verzweigungen der kleinsten Gefässe hyaline Pfröpfe, entstanden durch die Einwirkung des von den Bakterien producirten chemischen Giftes auf das Bluteiweiss. Von diesen Gefässverstopfungen leitet er einerseits die Organblutungen, andererseits erhebliche Circulationsstörungen ab. Der Bacillus dringt von aussen, wahrscheinlich durch die Schleimhaut der Mund- und Rachenhöhle in den menschlichen Organismus ein. Nach diesen Versuchen hält Letzerich die Natur der Purpura haemorrhagica als chronische Infectionskrankheit für sichergestellt und weist auf ihre Analogien mit Syphilis und Malaria hin. Bemerkenswerth ist, dass drei Jahre nach diesen Versuchen und, wie er argwöhnt, als Nachwirkung ihres Einflusses Letzerich selbst an einer sehr langwierigen Purpura, ebenfalls mit grossem Lebertumor, erkrankte, und dass aus seinem Blut die beschriebenen Bacillen ebenfalls gezüchtet werden konnten.

Ueber die biologischen Verhältnisse des von Letzerich beschriebenen Bacillus purpurae mögen hier noch einige Angaben folgen: Derselbe hat mit dem Bacillus anthracis einige Aehnlichkeit. Letztere liegt in den Wachsthumsverhältnissen. Beide bilden in Koch'schen Stichculturen mehr oder weniger unregelmässige Colonien (Flöckchen), deren Mittelpunkt aus netzförmigen Fädchen besteht, welche am Rande in garbenförmige Bündelchen, theilweise zurückgebogen, übergehen. Sie unterscheiden sich aber wesentlich durch ihre Grösse und die Form der Sporen. Wenn auch bei beiden ein Abschnüren der Scheinfädchen in verschieden lange Bacillen zur Beobachtung kommt, so sind diejenigen der Purpura sehr viel kleiner mit Bezug auf Länge und Breite. Dazu kommt noch, dass die Sporen gegenüber den grossen ovalen Gebilden des Bacillus anthracis hier sehr klein und absolut rund sind. Auch verflüssigt der Bacillus purpurae die Gallerte nur sehr schwer, ja kaum etwas und nur in höheren Temperaturen (25—30° C.), in der nächsten Umgebung der Flöckchen (Colonien).

In den Petechien der Menschen und Versuchsthiere findet man vielfach garbenförmig angeordnete, theilweise in der Abschnürung zu Bacillen begriffene Herde der Mikroorganismen und in denselben öfters in gleichen Abständen, meist dicht hintereinander liegend, zur Entwicklung gekommene Sporen.

Die Oberfläche der Einstiche in die Koch'sche Nährgelatine stellen flache, meniskenförmige Vertiefungen dar, die nur bei aufmerksamer Betrachtung erkennbar sind.

Ferner sind in chemischer Beziehung die Unterschiede ganz besonders hervorzuheben. Der Bacillus purpurae bildet keine so toxisch wirkende Substanz (Toxine) wie der Bacillus anthracis, sondern nur eine schwach wirkende Ptomaine, wofür die geringen, dann und wann auftretenden Abendtemperaturen sprechen. Hiedurch unterscheidet sich überhaupt die reine Purpura von anderen acut auftretenden Infectionskrankheiten, in deren Verlauf Petechien aufzutreten pflegen, da diese anderen Mikroorganismen ihren Ursprung verdanken.

Auch mit den Culturen der dritten Recidive konnte Letzerich die Purpura bei Kaninchen erzeugen. In Schnitten durch kleine Petechien sieht man in Querdurchschnitten durch Capillargefässe zum Theile da, wo dichotomische Verzweigungen abgehen, in dem Lumen derselben dichte Wucherungen der Purpurabacillen, welche durch einfache Methylviolettlösung sehr leicht kenntlich zu machen sind.

Nicht in jeder Petechie werden die sämmtlichen Entwicklungsformen des Bacillus purpurae gefunden. Es kommt vor, dass gegen das Ende der Krankheit oder bei den Recidiven nur Häufchen freier Sporen und einzelner Bacillen sichtbar sind. Es bedarf dann der Spaltung sehr vieler Petechien, um den geschilderten Entwicklungscyklus der Mikroorganismen zu finden. Gerade in den Recidiven der Krankheit findet man häufig Sporenembolien, die bei oberflächlicher Betrachtung als Mikrococcenembolien angesprochen werden könnten, bei grösserer Aufmerksamkeit aber nur durch den Umstand, dass sie einer als gelatinöse Pfröpfe entwickelten Substanz eingebettet liegen, ihre Entstehung aus Fädchen und Stäbchen leicht erkennen lassen.

Lockwood hält ebenfalls die Purpura für infectiöser Natur und den von Letzerich beschriebenen Bacillus für den Infectionsträger und Krankheitserreger. Für die infectiöse Entstehung sprächen namentlich die ganz acut und nach Art einer Infectionskrankheit einsetzenden und verlaufenden Formen der Erkrankung, wofür er 17 Fälle aus der Literatur anführt. Von diesen starben 13 innerhalb 7 Stunden bis 21 Tagen. Auch ist er geneigt, die Purpura simplex und rheumatica von derselben Infection, nur in verschiedener Intensität ausgesprochen, abhängig zu machen.

H. Neumann theilt Fälle von hämorrhagischer Diathese Neugeborener mit. Im ersten Falle wurden neben dem Staphylococcus pyogenes aureus wie in früheren Bacillus pyocyaneus β gefunden. Eine directe Beziehung des letzteren zu der hämorrhagischen Diathese ist er nicht geneigt anzunehmen, da die Diathese eventuell von einer vorhandenen Syphilis abhängig gemacht werden könnte.

In einem anderen Falle (Melaena) wurde der Bacillus lactis aërogenes gefunden, dem er ebenfalls eine pathologische Bedeutung nicht zuschreibt.

Lebreton beschreibt einen Fall von schwerer tödtlicher Purpura, bei einem jungen Mädchen nach starkem Schreck sehr acut auftretend, mit grossen confluirenden Ecchymosen, in welchem bei Culturversuchen aus dem Blut Staphylococcus albus mit aureus gemischt erhalten wurde. Daraufhin wurde die Krankheit als infectiöse Purpura aufgefasst.

Ebenfalls Staphylococcus pyogenes albus fand Wikner in einem Fall von Morbus maculosus Werlhofii.

Wir haben nun auf eine andere Gruppe von Untersuchungen einzugehen, welche theils von anatomischen Untersuchungen der in den Blutungen verlaufenden Gefässe, theils von gewissen Experimenten aus ihren Ausgangspunkt genommen haben.

Die eine hieher gehörige experimentelle Untersuchungsreihe, welche von Silbermann herrührt, ging von den bekannten Versuchen Armin Koehler's aus, welcher in seiner über Thrombose und ihre Beziehung zum Fibrinferment handelnden Dorpater Arbeit einige Versuchsreihen erwähnt, in welchen bei Hunden durch Infusion von sehr fermentreichem Blut ein der Henoch'schen Purpura (siehe unten) insoweit ähnliches Krankheitsbild geschaffen wurde, als kurze Zeit nach erfolgter Transfusion multiple capilläre Ecchymosen im Unterhautzellgewebe, Blutbrechen, blutige Diarrhöen und Darmkoliken auftraten. Der stürmische und wegen des hohen Fermentgehaltes des Injectionsblutes fast immer tödtliche Verlauf des von Koehler erzeugten Krankheitsprocesses veranlasste Silbermann, eine Versuchsanordnung zu wählen, bei welcher die Thiere einmal nicht so rasch, respective überhaupt nicht sterben, und bei der, wenn möglich, die Purpuraflecken zahlreicher und auf der ganzen Haut vertheilt auftreten. Er erprobte nun folgenden experimentellen Weg: Es wurden den Hunden vor der Fermentintoxication schwache Dosen Pyrogallussäure (0·05 pro Kilo Hund) einverleibt, wodurch eine nur mässige Stase in den Venen und Capillaren hervorgerufen wurde. Diese Eigenschaft kleiner Mengen des Pyrogallols beruht auf einer in sehr geringer Schattenbildung und Fragmentirung der Erythrocyten bestehenden Schädigung des Blutes, bei welcher dann die genannte Circulationsstörung sehr deutlich hervortritt. Nachdem bei einer Anzahl

von Hunden durch passende Dosen der Pyrogallussäure eine Stase in den Venen und Capillaren des gesammten Kreislaufes bewirkt worden war, wurden die Koehler'schen Experimente bei diesen Thieren wiederholt, und zwar in der Erwartung, dass die Hautcapillaren, die jetzt wie die übrigen des Körpers unter hohem Druck und starker Belastung ihrer Wandungen standen, auch eine vermehrte Durchlässigkeit für das Fermentblut zeigen würden. Als Resultat dieser Versuche ergab sich, dass bei den in der geschilderten Weise vorbereiteten Thieren durch Fermentblutinjectionen Thrombosen und hyaline Gefässveränderungen constant in den inneren Organen, weniger constant in der Haut erzeugt werden können. Die Folgen dieser Gefässveränderungen waren multiple Blutungen in den inneren Organen und zum Theil auch in der Haut. Diese Hämorrhagien sind, da mikroskopisch eine Rhexis der Gefässe nicht nachweisbar war (der Beweis dafür ist wohl kaum mit Sicherheit zu führen, Ref.), nach Silbermann's Ansicht durch Diapedesis, und diese wieder in Folge der Wanddehnung entstanden. Ebenso wie die Extravasate sind die Gefässveränderungen selbst Folgen, nicht Ursache der Circulationsstörung, und zwar deshalb, weil die Wandalteration niemals allein, sondern immer in Verbindung mit Thrombose angetroffen wurde, während das Umgekehrte sehr oft der Fall war. Dass gerade Capillargebiete besonders häufig thrombotisch verschlossen werden, ist wohl auf die in denselben herrschende geringe Stromgeschwindigkeit zurückzuführen, ein Moment, welches das Zustandekommen von Gerinnungen ausserordentlich begünstigt. Die in leichten Fällen vorhandenen Stasen, denen in schweren Thrombosen nachfolgen, schädigen aber die Gefässwand derartig, dass sie für den Blutdurchtritt zugänglicher werden: ja sie können Verfettungen, selbst Nekrosen der Zellen der Gefässe erzeugen.

Nachdem es nun gelungen war, am Thier eine mit Gelenkschwellung, Blutbrechen, blutiger Diarrhoe und Darmkolik complicirte »Purpura« durch eine Blutdyskrasie experimentell hervorzurufen, erhebt sich die Frage, ob die menschliche Purpura — gleichviel welcher Form — ebenfalls auf eine primäre Bluterkrankung zurückzuführen ist. Silbermann glaubt diese Frage bejahen zu müssen, und zwar weil, abgesehen von gewissen wichtigen Blutbefunden, der innere Zusammenhang der Krankheitserscheinungen sich nur auf der Basis einer primären Bluterkrankung einheitlich erklären lässt.

Die Hämorrhagien auf der Haut und im Magendarmcanal, das blutige Erbrechen, die Koliken, die Gelenkschwellungen, wie sie bei schweren Purpurafällen vorkommen, erklären sich nach Silbermann ganz ungezwungen aus einer primären Blutalteration, welche zur

Stromverlangsamung, Stasen- und Thrombusbildung führt. Auf Grund dieser Circulationsstörungen kommt es einerseits zu Stauungsblutungen, andererseits zu solchen, die in Folge der durch die Gefässverlegung bedingten Nekrose der Gewebe auftritt. Ebenso wie im Magendarmcanal veranlassen die Stasen und Capillarthromben auch in der Leber, den Nieren und im Herzmuskel schwere Gewebsschädigungen, wie Verfettung der Zellen und Nekrobiose. Alle diese Processe wurden in neuester Zeit von Tizzoni und Giovannini in den Organen eines an schwerer Purpura verstorbenen Mädchens constatirt. Dieselben Gefässverschlüsse, welche einerseits zu Blutungen und Gewebsnekrose führten, bedingen andererseits jene Gefässveränderung, welche an purpurakranken Menschen und Thieren beobachtet worden sind. Silbermann gilt es als sicher, dass jene Gefässwanddegenerationen secundärer Natur sind, weil auf experimentellem Wege alle Entwicklungsstadien der Gefässobturation verfolgt und die hyaline Einlagerung erst im Anschlusse an dieselbe nachgewiesen werden konnte. Auch in der Literatur begegnen wir Auffassungen, welche der eben mitgetheilten von dem Wesen der Purpura nahe kommen. So sprechen sich Green, du Castel, Dusch, Mackenzie, Krauss u. A. für das Bestehen einer Blutalteration bei gewissen Formen der Purpura aus. Leloir, der die Stauungen in den Gefässen ebenfalls beobachtet hat, unterscheidet eine Purpura par modification des vaisseaux und eine Purpura par modification du sang. Riehl und v. Kogerer halten dagegen die Gefässalteration für das Primäre, die Blutalteration, d. h. die Thrombosen, für das Secundäre. Letzterer sagt in seiner Abhandlung über die Entstehung der Hautblutungen: »Es ist im Ganzen doch kein Zweifel, dass die gefundenen Thromben in den angeführten Fällen die directe Ursache der Blutungen waren. Die Thromben selbst sind wieder durch das Zusammenwirken localer und allgemeiner Ursachen entstanden, wobei den Gefässveränderungen, wie schon aus der Constanz des Befundes erhellt, jedenfalls die Hauptrolle zufällt, wenn sie nicht gar eine conditio sine qua non bilden.« Der Ansicht v. Kogerer's, dass die Thromben aus allgemeinen und localen Ursachen entstanden sind, pflichtet Silbermann bei, sieht aber in der Blutalteration die allgemeinen, in der pathologischen Veränderung des Blutstromes in den Capillaren, bedingt durch das Fermentblut, die locale Ursache. — v. Kogerer kommt auf Grund seiner so constanten anatomischen Befunde zur Annahme einer primären Gefässerkrankung, welche Silbermann für secundär hält. Andere Beobachter, wie z. B. Leloir, haben ein so constantes Vorkommen von Gefässerkrankungen nicht gesehen. Er hält die Gefässverschlüsse, welche v. Kogerer und Silbermann als thrombotische erklären, sonderbarerweise für embolische.

Während v. Kogerer das Ergebniss seiner Untersuchungen bei Purpura in folgendes Schema zusammenfasst:

a) Gefässerkrankung,
b) Thrombosirungen,
c) Blutaustritte,
d) Pigmentirungen,

gelangt Silbermann seinerseits zu folgendem:

a) Thrombosirungen,
b) Gefässerkrankung,
c) Blutaustritte,
d) Pigmentirungen.

Wie wir sehen, stimmen diese beiden Autoren in der Gefässerkrankung als der bedingenden Ursache für die Blutungen überein, nur dass Silbermann die Stase und die Thrombusbildung in den kleinen Venen und Capillaren als das Primäre auffasst, welche zur Gefässerkrankung führt, während v. Kogerer die Thrombusbildung in Folge der Gefässerkrankung entstehen lässt. Die letztere ruft in jedem Falle Blutungen hervor.

Wir müssen es uns versagen, auf die Arbeit v. Kogerer's näher einzugehen, jedoch möchte ich anführen, dass er 13 Fälle der verschiedensten Krankheiten untersucht hat, welche mit Blutungen einhergingen so Scorbut, Vitium cordis, Carcinoma ventriculi, Tuberculosis pulmonum, Marasmus senilis, Pneumonia lobularis, Sepsis, progressive Paralyse, Endocarditis ulcerosa und Purpura rheumatica. In allen diesen Fällen fanden sich bei genauer Untersuchung Thromben. Dieselben sassen zumeist in kleinen Venenstämmchen, wurden jedoch auch in kleinsten Arterien gefunden. Ausserdem waren viele kleine Arterien und Capillaren mit Fibringerinnseln und Blutkörperchen erfüllt, jedoch konnte in einzelnen Fällen nicht mit Sicherheit entschieden werden, ob man es mit einem wirklichen Thrombus oder nur mit einem durch Blut infarcirten Gefässe zu thun hatte.

Am auffallendsten war die Entartung der Gefässwände. Schon Riehl hatte vor Kogerer in Fällen von Scorbut, Morbus maculosus Werlhofii, Purpura rheumatica und cachectica regelmässig Veränderungen an den Blutgefässen der Cutis und des subcutanen Bindegewebes gefunden. Auch v. Kogerer fand regelmässig in Fällen von Scorbut und Morbus maculosus ausgebreitete Endarteriitis mit Verdickung aller Gefässwandschichten, hyaliner Degeneration und theilweiser Verfettung derselben, Verengerung des Lumens und Wucherung des Endothels. Ausserdem zeigte das die Gefässe umgebende Bindegewebe und das Fettgewebe stellenweise erhebliche Rundzelleninfiltration.

An den hämorrhagischen Stellen fanden sich frische oder mehr minder veränderte Blutaustritte, respective zwischen die Bindegewebsbündel und in die Zellinfiltrate eingebettetes grobkörniges oder scholliges Blutpigment.

Bei der Purpura rheumatica und Petiosis cachecticorum liessen sich in den Hautblutungen ähnliche, nur minder hochgradige Gefässerkrankungen und Infiltrationen des perivasculären Bindegewebes nachweisen.

In allen Fällen waren am intensivsten die im Stratum reticulare der Cutis liegenden grösseren Arterien erkrankt; nächst diesen die Gefässe des Fettpolsters, und am wenigsten die subpapillär gelegene Gefässschicht.

Da sich in allen jenen Fällen, bei welchen sich Hauthämorrhagien fanden, die geschilderte Erkrankung der Gefässe wiederholte, so musste die Vermuthung nahe liegen, dass die Gefässveränderung mit den Blutungen in einem gewissen Causalnexus stehen müssten.

Ausser den erwähnten Untersuchungen sind noch von älteren diejenigen von Hayem und Stroganow, von jüngeren die schon gestreiften von Leloir und Riehl anzuführen, welche die beschriebenen Gefässveränderungen im Stratum reticulare der Cutis und an andern Stellen des Körpers, bestehend in Verdickung, hyaliner Degeneration, Verfettung des Endothels und Thrombusbildung bestätigen. — Trotz der Thatsache, dass diese Gefässveränderungen bei anatomischen Untersuchungen in den den Ecchymosen benachbarten Capillaren und kleinen Venen, respective Arterien gefunden worden sind, wird es meiner Ansicht nach so leicht keinen Kliniker geben, welcher dieselben als constantes ätiologisches Moment der Purpura heranzuziehen geneigt wäre. Man muss gesehen haben, wie sich eine normale Haut innerhalb zweier Tage in ein »Leopardenfell« verwandeln kann (vergleiche die beigefügte Farbentafel, welche einen solchen Fall darstellt), um die genannten Gefässveränderungen als Ursache einer Purpura haemorrhagica gänzlich von der Hand zu weisen. Dazu kommt das Auftreten und Verschwinden der Affection innerhalb kurzer Zeit, die Wiederkehr und abermalige Wiederkehr nach verschieden langen Pausen und das endliche Verlöschen der Krankheit für immer, um die Annahme einer über die gesammte Hautoberfläche verbreiteten Gefässerkrankung gänzlich von der Hand zu weisen. Dass die Gefässe in hyperämisirten Partien die Erscheinungen der Stase darbieten, ist selbstverständlich; ist doch der Blutaustritt per diapedesin selbst die letzte und äusserste Kundgebung und Aeusserung jeder weit gediehenen Stasis; doch nie und nimmer kann die Ursache einer über den ganzen Körper weit verbreiteten, acut auftretenden Purpura haemorrhagica, die sich auch noch über die Schleim- und serösen Häute ausbreitet, eine hyaline Gefässdegeneration sein. Für gewisse schwere und tödtlich verlaufende Fälle,

bei denen die Hauthämorrhagien, namentlich die chronisch verlaufenden Formen, ein einzelnes nebensächliches Symptom der Krankheit darstellen, wie z. B. beim Marasmus senilis oder der Peliosis cachecticorum oder der Tuberculosis pulmonum lasse ich die Gefässdegeneration als Ursache gut und gern gelten, aber niemals für die leichten, verschieden schnell auftretenden und verschwindenden Erkrankungsformen der gewöhnlichen Purpura, die sicher nicht auf Stasis und hyaliner Gefässdegeneration, sondern auf inneren, uns zur Zeit noch gänzlich unbekannten Ursachen beruhen. Inwieweit für diese Fälle die infectiöse Auffassung und Deutung der Krankheit in Frage kommt, muss so lange dahingestellt bleiben, bis nachgewiesen ist, ob und inwieweit der Bacillus purpurae oder ein anderer pathogener Mikrobe einen constanten Befund im Blut der an Morbus maculosus leidenden Kranken darstellt. Sollte sich durch spätere Forschungen dies herausstellen, so wäre weiter die Vermuthung zulässig, ob die im Blut kreisenden Toxine oder Ptomaïne zu einer ausgedehnten Stasenbildung in den Capillaren und kleineren Venen führen können, oder ob sie das Blut direct verändern und dadurch Verstopfungen der Capillaren hervorrufen, oder endlich, ob sie die Gefässwandung in ihrer Structur, respective in der Function ihrer musculären und nervösen Apparate derart afficiren, so dass z. B. eine Stauung in Folge paralytischer Dilatation der kleinsten Gefässe entsteht.

Dass die schwersten, in kürzester Zeit letal endenden Fälle dieser Krankheit, die man wohl auch als Purpura fulminans bezeichnet, und von denen ich später ein exquisites Beispiel mittheilen werde, infectiöser Natur sind und wahrscheinlich auf dem Eindringen sehr deletär wirkender pathogener Mikroben zu beziehen sind, halte ich dagegen für unzweifelhaft.

* * *

Im Grossen und Ganzen ist die Krankheit nicht allzuhäufig; das weibliche Geschlecht scheint nach den allgemeinen Angaben etwas mehr prädisponirt zu sein als das männliche. Eine Altersgrenze existirt nicht, jedoch findet man das mittlere Lebensalter am häufigsten davon befallen. Greise und Säuglinge erkranken äusserst selten, jedoch ist die Angabe unrichtig, dass Erkrankungen vor dem fünften Lebensjahre fast gar nicht vorkämen.

Unmittelbare Ursachen lassen sich wohl nur in den allerseltensten Fällen nachweisen; die Krankheit tritt spontan und primär auf, um sich in einem Anfall zu erschöpfen oder mehrmals zu recidiviren. In einzelnen Fällen erstreckt sich die Dauer des gesammten Leidens auf viele Monate, ja selbst Jahre.

Erkältung, Durchnässung, feuchte Wohnung und dürftige Ernährung werden ohne genügenden Grund als Ursachen angegeben. Wie dürftige

Lebensbedingungen und ungünstige äussere Verhältnisse die Widerstandsfähigkeit herabsetzen und die Disposition für jegliche Krankeit vermehren, so ist es naturgemäss auch bei der hämorrhagischen Diathese der Fall; auch hier sehen wir schlecht genährte Individuen mit dürftiger Constitution das grössere Contingent für die Krankheit stellen, ohne dass damit ausgeschlossen wäre, dass auch Millionäre, welche in Palästen wohnen und sich jeden Luxus des Lebens, namentlich die beste Pflege gewähren können, von ihr verschont bleiben.

Stets tritt die Krankheit sporadisch und vereinzelt, niemals, wie der Scorbut, mit welchem sie häufig verwechselt worden ist, endemisch oder epidemisch auf.

Vereinzelt hat man als Ursache Intoxicationen mit Grubengasen beobachten zu können geglaubt, doch liegen hier wahrscheinlich Verwechslungen vor. Dagegen scheint ziemlich sicher erwiesen zu sein, dass man bei Reconvalescenten von Ileotyphus und Malaria oder nach längerem Ablauf dieser Krankheiten das Auftreten von Purpura beobachtet hat.

Dohrn hat einmal beobachtet, dass von einer an Blutfleckenkrankheit leidenden schwangeren Frau ein Kind geboren wurde, welches ebenfalls an dieser Krankheit litt. Wenn hier nicht eine Verwechslung mit hämorrhagischer Diathese in Folge septischer Infection vorlag, so ist der Schluss gerechtfertigt, dass das Blutgefässsystem (Blut und Gefässe) von Mutter und Kind unter denselben schädlichen Einflüssen gelitten hatte.

Wir dürfen schliesslich nicht unerwähnt lassen, dass in einzelnen Fällen in unmittelbarem Anschluss an heftige nervöse Erschütterungen, Schreck und Furcht, schwere Fälle von Purpura auftraten; ich erwähne nach dieser Richtung einen Fall von Lebreton, der eine letal verlaufende Purpura bei einem jungen Mädchen nach starkem Schreck sehr acut auftreten und tödtlich verlaufen sah. Auf der Haut fanden sich grosse confluirende hämorrhagische Flecken. In einem andern Fall sah Bobrizki ein zwölfjähriges Mädchen in Folge heftigster nervöser Erschütterung (es handelte sich um einen Nothzuchtsversuch) unmittelbar an Morbus maculosus erkranken. Derselbe Autor beobachtete noch einen zweiten Fall bei einem zehnjährigen Knaben, welcher in Folge eines Feuers aufs Heftigste erschrak und ebenfalls unmittelbar von derselben Krankheit ergriffen wurde. Bobrizki ist der Ansicht, dass die durch den Schreck bedingte Reizung der Nervencentra eine Lähmung der vasomotorischen Nerven verursacht, welche den Austritt des Blutes per diapedesin ermöglicht habe.

Allgemeines Krankheitsbild.

Unter dem Namen der Blutfleckenkrankheit verstehen wir ein spontan auftretendes Leiden, welches als charakteristische Eigenschaft

transitorische Blutungen auf die äussere Haut, die serösen und Schleimhäute, selbst im Parenchym der Organe, hervorruft.

An dieser Stelle soll indess nur von solchen Blutungen die Rede sein, welche auf die freie Fläche der betreffenden Häute oder interstitiell, aber stets als selbstständige Erkrankung auftreten und gänzlich unabhängig sind von einem fieberhaften Allgemeinleiden, wie es in Folge einer durch Sepsis oder acuten Gelenkrheumatismus bedingten Erkrankung hervorgerufen wird. Sie werden, wenn sie die Haut allein betreffen, als Purpura simplex, wenn sie mit Blutungen der Schleimhäute, der serösen Häute und der inneren Organe (parenchymatöse Blutungen) verbunden sind, als Purpura haemorrhagica, und endlich, wenn sie mit Schmerzen und Anschwellungen in den Gelenken einhergehen, als Peliosis oder Purpura rheumatica bezeichnet. Wie aber bereits gesagt, beruhen alle diese scheinbar verschiedenen Formen auf derselben Grundursache, der sogenannten hämorrhagischen Diathese, und äussern sich nur in klinisch verschiedener Weise, die auch in mannigfaltigster Gruppirung ineinander übergehen können. Sie alle bilden eine und dieselbe essentiell hämorrhagische Erkrankung verschiedenen Grades und verschiedener Intensität, bei welcher jedoch der strengen Begriffsbestimmung nach vorausgesetzt wird, dass in dem Krankheitsbilde der genannten Gruppen ausser den hämorrhagischen Symptomen keine sonstigen Primärerkrankungen vorhanden sind. Die Purpura simplex ist als die leichteste Form der Blutfleckenkrankheit anzusehen, von der man jedoch niemals wissen kann, ob sie während des ganzen Krankheitsverlaufes auf dieser leichtesten Stufe verharren oder in die schwerere Form der Purpura haemorrhagica übergehen wird, oder ob eventuell noch Gelenkerkrankungen oder Complicationen anderer Art hinzutreten werden. Schon aus diesem Grunde dürfen wir die von den Autoren getrennten Formen der hämorrhagischen Diathese nicht als besondere Species, sondern als eine in jedem einzelnen Falle durch individuelle Verhältnisse hervorgerufene klinische Varietät des Morbus maculosus betrachten.

Als einfachste und leichteste Form der Purpura müssen wir diejenige betrachten, bei welcher als einziges klinisches Symptom sich vereinzelte Blutflecken, meistens in der Form kleinster Petechien, auf der Oberhaut etabliren. Dieselben treten mitunter urplötzlich auf, ohne dass Prodrome vorangehen. Selten ist diese Eruption mit gastrischen Störungen, Appetitlosigkeit, Magendruck, Abgeschlagenheit, Erbrechen und leichtem Fieber verbunden. Sie hält bald nur einige Stunden, bald einige Tage an und dehnt sich ausnahmsweise länger als über eine bis zwei Wochen aus. Die Hautblutungen stellen sich gewöhnlich in der Form vieler kleiner und grösserer, düsterrother oder bläulich rundlicher Flecke dar; sie treten vorzugsweise auf den Unterschenkeln und Füssen, oft auch auf dem

Bauch und den Armen auf und erschöpfen sich vielfach in einer einzelnen Attaque. Beim Fingerdruck bleiben sie in frischen Fällen unverändert und unterscheiden sich von Flohstichen durch das Fehlen des circumscripten, kreisrunden Hofes, der allerdings auch nur in ganz frischen Fällen erkennbar ist und bald verschwindet. Das Gesicht bleibt in den meisten Fällen ganz frei. Auf den Extremitäten findet man die Streckseiten regelmässig stärker betroffen als die Beugeseiten. Gestalt und Grösse dieser Hautblutungen sind meist die der Petechien, also dem Umfang eines Nadelstiches oder Stecknadelkopfes entsprechend. Dagegen kommen vereinzelt etwas grössere Blutungen vor, die aber auch Erbsengrösse kaum überragen. Mit zunehmendem Alter verändern die Blutungen ihre Farbe und machen die bekannten Farbenveränderungen des ergossenen Blutfarbstoffes durch, indem die Flecke braunroth, blau, grün, gelb werden. Nach mehrtägigem Bestehen, während welches zuweilen Nachschübe auftreten, verblassen dieselben und verschwinden, womit die Krankheit als beendet anzusehen ist. Die zuweilen etwas anämischen Kranken erholen sich, die Krankheit geht in völlige Genesung über, oder sie recidivirt ein, wohl auch mehrere Male in der gleichen leichten Weise.

Die als Purpura haemorrhagica abgegrenzte Form der Krankheit stellt eine schwerere und hartnäckigere Form vor, bei welcher neben den Hautblutungen noch solche der Schleimhäute vorkommen. Auch diese Form kann sich ohne jede prodromalen Vorboten entwickeln und fieberlos verlaufen. Sie unterscheidet sich von der vorigen vor Allem durch die viel massenhafter auftretenden und mächtigeren Blutungen, die den Körper manchmal wie mit Blut bespritzt erscheinen lassen. Neben punktförmigen Blutungen treten ausgedehnte Sugillationen auf, die manchmal bis in die Tiefe der Cutis reichen und härtere Infiltrate bilden. Bald finden sich grosse confluirende Blutflecken, bald striemenartige, runde oder kreisförmig angeordnete Figuren, bald endlich confluiren die einzelnen Flecken zu ganz unregelmässigen Anordnungen. Hiebei können sehr grosse Strecken oder die gesammte Hautoberfläche betheiligt sein, so dass nur die zwischen den Hämorrhagien gelegenen Hautstellen ganz frei bleiben. Sehr charakteristisch sind jene tiefliegenden, striemenartigen Blutungen, über welchen die Haut die Farben des Regenbogens darbietet. Dieselben finden sich sehr häufig in den Kniebeugen, aber auch an den Oberarmen und Oberschenkeln und imponiren den Kranken durch ihre gelblich-grüne oder blaurothe Farbe, die den Eindruck machen, als seien sie durch einen Schlag, Fall oder Kneifen hervorgerufen. Man findet ganz gleiche verfärbte Hautstellen beim Scorbut, wo sie ebenfalls von tiefliegenden Extravasaten, welche die Farbenveränderungen des extravasirten Blutfarbstoffes durchgemacht haben, herrühren. Diese Extravasate können ganz in der Tiefe der Musculatur liegen und

äusserst ansehnliche Hämatome darstellen. Fieber kann vollständig fehlen: kommt es jedoch zu abendlichen Fiebersteigerungen, so pflegen diese gering zu bleiben und über 38·5° C. nicht leicht hinauszugehen; häufiger aber verläuft auch diese Form fieberlos. Zuweilen, aber durchaus nicht immer, kommt es zu Blutungen auf die Schleimhäute. Am frühesten treten dieselben an der Nasenschleimhaut auf und können zu mehr oder weniger heftigem Nasenbluten führen. Demnächst stellen sich Blutungen auf der Lippen-, Wangen-, Gaumenschleimhaut und am Zahnfleisch ein, ohne dass es jedoch, wie beim Scorbut, jemals zur Lockerung der Zähne oder zur Schwellung, schwammigen Beschaffenheit oder ulcerösen Processen des Zahnfleisches kommt. Nur selten beobachtet man dabei schwerere gastrische Zustände oder heftigere Schmerzen der Gelenke, fast niemals Schwellung derselben. Indess kann der Process durch immer wiederkehrende Recidive sehr lange (6—15 Monate) dauern und durch Kräfteverfall die Kranken sehr herunterbringen. Auch höhere Grade von Anämie mit Herzklopfen, Schwindel und Ohnmachtsanwandlungen beobachtet man in solchen Fällen nicht allzu selten. Beschleunigt wird die allgemeine Kraftlosigkeit, wenn die Krankheit mit Fieber verläuft und sich Albuminurie dazugesellt.

Als Purpura urticans ist von den Autoren noch eine besondere Form abgegrenzt worden, bei welcher es neben den Hautblutungen noch zu einer Quaddelbildung auf der äusseren Haut kommt, wobei die einzelnen Quaddeln eine hämorrhagische Beschaffenheit annehmen können. Wie auch bei dem sonst beobachteten Auftreten von Nesselsucht pflegen auch bei der Purpura urticans meistens gastrische Symptome einherzugehen.

Die bisher geschilderten Formen der Purpura pflegen in die Erscheinung zu treten, ohne dass ein ausgesprochen prodromales Unwohlsein vorausgegangen wäre, oder dass anderweitige locale Störungen sich bemerkbar gemacht hätten. Diesen rein entwickelten Formen stehen andere gegenüber, in denen einige Tage vor dem Auftreten der hämorrhagischen Erscheinungen leichte Prodrome unbestimmter Natur, Abgeschlagenheit, Kopfschmerz, Appetitlosigkeit die Scene einleiten. Endlich kann auch ein Ziehen in den Gliedern und ein Schmerz in den Gelenken die Krankheit einleiten, wobei unter leichten Fieberbewegungen mehrere Tage lang schmerzhafte Sensationen in den Gelenken, vorzugsweise der unteren Extremitäten bestehen, bis es zu dem Ausbruch der eigentlichen Blutkrankheit kommt. Wir gelangen damit zu derjenigen Form, welche man als Peliosis oder Purpura rheumatica bezeichnet hat. Es ist das unbestreitbare Verdienst Schönlein's, zuerst erkannt zu haben, dass zwischen der hämorrhagischen Diathese und gewissen Gelenkaffectionen ein unzweifelhafter innerer Zusammenhang besteht; dadurch aber, dass

er nicht erkannt hat. dass dieser Zusammenhang ein ganz genereller ist, vielmehr denselben als nur einer begrenzten Form zugehörig erklärte. hat er die richtige Erkenntniss von dem Wesen der hämorrhagischen Diathesen aufgehalten und für lange Zeit hinausgeschoben.

Die Bezeichnung der Peliosis (ἡ πελίωσις) findet sich zuerst bei Hippokrates und bedeutet das Unterlaufen mit Blut. Bekanntlich ist dieselbe dadurch allgemein verbreitet worden. dass sie Schönlein zur Benennung eines Krankheitsbildes wählte, welchem er das Epitheton »rheumatica« beilegte.

Nach den bekannten Schönlein'schen Vorlesungen, welche von »Einigen seiner Zuhörer« veröffentlicht wurden, sind folgende die Hauptsymptome der Peliosis rheumatica: »Die Flecken fliessen nie zusammen. Die Kranken haben entweder früher schon an Rheumatismus gelitten, oder es treten gleichzeitig rheumatische Erscheinungen auf, leise periodisch stechende Schmerzen in den Gelenken (in den Knöcheln und im Knie, selbst in Hand- und Achselgelenken), die ödematös geschwollen und bei Berührung schmerzhaft sind; die eigenthümlichen Flecken der Krankheit erscheinen in der Mehrzahl der Fälle zuerst an den Extremitäten, und zwar vorzüglich an den unteren, und hier nur bis an die Knie. Die Flecken sind klein, von der Grösse einer Linse, eines Hirsekornes, hellroth, nicht über die Haut erhaben, werden allmälig schmutzigbraun und desquamiren. Die Eruption erfolgt stossweise, oft durch Wochen. Jede noch so geringe Temperaturveränderung kann neue Eruptionen veranlassen. Die Krankheit tritt meistens mit Fieber auf; das Fieber hat den remittirenden Typus. Diese Krankheit ist mit Morbus maculosus Werlhofii verwechselt worden. Der Mangel der sogenannten ‚purpitäten' Erscheinungen im Munde, wo sich gar keine Veränderungen zeigen, der Mangel aller Blutungen, die Beschaffenheit des Exanthems (es ist blos auf die Extremitäten beschränkt und tritt hier zuerst auf, erreicht nie jene Grösse, fliesst nie zusammen, ist hellroth), die Gelenkaffection, die dort fehlt, und der Mangel der nervösen Erscheinungen, die grosse Abgeschlagenheit des Gefühles, die Entkräftung sichern übrigens die Diagnose.

Das Krankheitsbild findet sich bei Individuen mit zarter, vulnerabler Haut, die entweder schon früher an Rheuma gelitten, oder bei denen in Folge von Verkältung gleichzeitig neben den Erscheinungen der Peliosis die der Rheumarthritis auftreten.« Soviel nach Schönlein.

Wenn man diejenigen unter dem Namen der Peliosis rheumatica beschriebenen Fälle, welche diese Bezeichnung absolut nicht verdienen, fortlässt, so findet sich in der Literatur nur ein einziger Fall dieser Krankheit mit Obductionsbefund. Dieser Fall stammt aus der Traube-schen Klinik und ist von Leuthold veröffentlicht. Derselbe verdient

ausser anderen Gründen schon deshalb eine ganz besondere Berücksichtigung, weil Traube bekanntlich lange Zeit unter Schönlein klinischer Assistent war und ganz genau wissen musste, was Schönlein unter der Bezeichnung »Peliosis rheumatica« verstand. Der Fall ist kurz folgender: Ein 39jähriger Tischler bekam auf der Klinik nach anstrengendem Heben Empfindlichkeit der Gelenke. Es stellten sich Oedeme der Füsse ein, und an beiden Fussrücken traten mehrere kleine, stecknadelkopf- bis linsengrosse, mehr oder weniger dunkelrothe Flecken auf, die weder über das Niveau der Haut hervorragten, noch auf Fingerdruck schwanden. An den Malleolen, die, wie überhaupt die Fussgelenke, bei Berührung äusserst schmerzhaft waren, fanden sich Flecke von gleicher Beschaffenheit, aber grösserem Umfang. Die Temperatur stieg. Einige Tage darauf kam eine deutliche Schwellung des rechten Kniegelenkes zu Stande, und in der darauffolgenden Nacht unter reissenden Gliederschmerzen eine weitere Eruption von Petechien, die in grösster Menge an den Vorderarmen und Unterextremitäten und gruppenweise oder vereinzelt an allen Theilen des Körpers, den Thorax und das Gesicht ausgenommen, gefunden wurden. Daneben hatte sich starkes Oedem der Hände und Röthung der Fingergelenke entwickelt, in deren Bereich, nachdem in der folgenden Nacht ein neuer Nachschub von Petechien erfolgt und Schwellung des linken Kniegelenkes eingetreten war, grössere Blutextravasate sich ausschieden, und die Haut in Form prall gefüllter Blasen erhoben wurde.

Während ein Theil der Petechien abblasste und verschwand, erfolgten noch mehrere Nachschübe hämorrhagischer Flecke gleichzeitig unter Rückgang der Gelenkschwellungen. Das Fieber hatte in dieser Zeit theils continuirlichen, theils intermittirenden Typus. Es bestand erhebliche Albuminurie. Ich hebe von dem Obductionsbefund nur den Befund der erkrankten Gelenke hervor: Im rechten Kniegelenk, das etwas erweitert ist, viel farblose, zähe, fadenziehende Flüssigkeit; die Synovialmembran sehr blass, nur an einzelnen Stellen im oberen Theile hier und da bräunliche Pünktchen. Die Fettpartien zeigen stärkere Injectionen, die halbmondförmigen Knorpel sind gut durchscheinend und am Rande etwas gelblich. Im linken Kniegelenk ebenfalls sehr reichliche, klare Synovia und im Umfang der Patella Lockerung, Durchfeuchtung und Gefässinjection; unter der Sehne des Kniestreckers zum Theil frische, zum Theil verblasste, bräunliche Extravasate (vergleiche weiter den Abschnitt: »Pathologische Anatomie«).

»Der pathologisch-anatomische Befund bei diesem dunklen Processe, den Schönlein als Peliosis rheumatica beschrieben hat, unterscheidet sich in keiner Beziehung von den Veränderungen, welche die Autopsie in den Gelenken bei Rheumatismus acutus nachweist.« Dabei findet

sich die wichtige Bemerkung: »Nicht wesentlich unterscheiden sich die Befunde bei Rheumatismus gonorrhoicus.«

»Ein Patient bekam im Verlaufe einer Gonorrhoe einen Ileotyphus, der im Beginn des achten Tages den Tod herbeiführte. Es heisst im Sectionsprotokoll: »Das rechte Knie vielleicht etwas dicker als das linke. In den äusseren Theilen findet sich wenig Abnormes, dagegen zeigt sich im Innern eine sehr erhebliche, feine, stark dunkelrothe Injection der Ligamenta cruciata, sowie der ganzen Gelenkkapsel neben einer gallertartigen Schwellung derselben, und zwar am stärksten um die Patella. Gelenk- und Semilunarknorpel ohne Abnormität. Die Flüssigkeit im Gelenk sparsam, etwas zähe und dunkler als normal. Auch in ihren Folgezuständen scheinen Rheumatismus genuinus und gonorrhoicus eine gewisse Aehnlichkeit zu haben, wie aus der Constatirung einer Endocarditis hervorgeht, welche sich nebst dem Rheumatismus einer lange bestehenden Gonorrhoe unmittelbar anschloss und daher als davon abhängig angesehen werden musste.« Soweit das Thatsächliche! Ob man nun an die Existenz eines Krankheitsbildes, wie es Schönlein beschrieben und als Peliosis rheumatica bezeichnet hatte, glauben will oder nicht, das muss Jedem überlassen werden; darin aber werden wohl Alle übereinstimmen, dass, wenn man einmal den von Schönlein eingeführten Krankheitsnamen gebrauchen will, man das darunter verstehen muss, was er darunter verstanden haben wollte. Aber weit davon entfernt, finden wir sehr häufig den Namen, ohne dass sich das Krankheitsbild auch nur im Entferntesten mit dem Schönlein'schen deckt. Ich will hier nur an die bekannten Fälle von Bamberger erinnern, deren Beschreibung der Autor mit den Worten einleitet: »Die sogenannte Peliosis rheumatica an den unteren Extremitäten kommt nicht selten bei Morbus Brightii vor. Ich finde fünf Fälle der Art unter meinen Beobachtungen. Meist bestanden die Purpuraflecken durch viele Monate unverändert. Welcher Zusammenhang hier besteht, ist, wenn man sich nicht in allgemeinen Ausdrücken ergehen will, vor der Hand nicht klar. Zur Section kamen nur zwei Fälle.« Ich möchte die Fälle ganz kurz andeuten: I. Fall: Ein 39jähriger Mann, stets gesund, kam wegen hämorrhagischer Flecken an den unteren Extremitäten mit Schmerzen ins Spital. Nach einigen Tagen Oedem. Starker Eiweissgehalt. Pleuritis. Tod. Bei der Section fanden sich Hämorrhagien in der Haut, auf der Magenschleimhaut und in den Nieren. II. Fall: Bei einem 36jährigen Weibe bestand neben den gewöhnlichen Symptomen des Morbus Brightii gleichzeitig Stenose der Mitralklappe und Anschoppung der Leber. Die Purpuraflecken an den unteren Extremitäten bestanden über ein Jahr. Tod durch Apoplexie. Section: Frischer hämorrhagischer Herd im Gehirn, Stenose der Mitralis, keilförmiger Milzinfarct, Pneumonie und chronische Nephritis.

Weit davon entfernt, dass diese Fälle auch nur im Allergeringsten sich mit dem Schönlein'schen Krankheitsbilde decken, handelt es sich in beiden um chronische Nephritis mit Purpuraflecken, welche die Folgen der Kachexie und der dadurch entstandenen hämorrhagischen Diathese waren (Peliosis cachecticorum). Bamberger gebraucht hier die Bezeichnung »Peliosis« bereits synonym mit »Purpura« und hatte umso weniger Ursache, von einer rheumatischen Form zu sprechen, als er mit keinem Worte von einer Erkrankung der Gelenke spricht. Wenn er nach dem ätiologischen Zusammenhang der Symptome sucht, so ist derselbe eben in der durch den starken Eiweissverlust bedingten Kachexie und der davon abhängigen hämorrhagischen Diathese zu suchen. Ich habe solche Fälle, wie sie Bamberger beschreibt, in grossen Mengen beobachtet und dieselben hier besonders deshalb angeführt, um zu zeigen, dass verhältnissmässig ganz kurze Zeit nach der Schönlein'schen Lehre das Krankheitsbild von hervorragenden Klinikern schon so verwischt dargestellt wurde, dass eigentlich nur eine bestimmte Form der Hautblutungen übrig blieb. Dass diese als der Schwerpunkt der Affection ganz allgemein angesehen wurden, lehrt die Durchsicht der Literatur. Hiebei bekommt man auf Schritt und Tritt den Eindruck, wie willkürlich es war, aus der grossen Gruppe der Purpuraformen, welche mit Gelenkaffectionen verlaufen, gerade eine bestimmte Form herauszugreifen und dieselbe als eigenartige Erkrankung aufzustellen. Je mehr das Beobachtungsmaterial sich häufte, umso mehr musste man sich darüber klar werden, dass die Gelenkaffectionen bei jeder Art der hämorrhagischen Erkrankungen vorkommen und vorkommen können. So wurden denn bald ganz kritiklos alle jene Fälle als Peliosis rheumatica beschrieben, bei denen sich die genannten zwei Symptome vorfanden; und wo der beobachtete Fall denn doch gar zu ersichtlich von der Schönlein'schen Beschreibung abwich, da construirte man eine Peliosis »mit atypischem Verlauf«. So kam es denn weiter, dass weder eine bestimmte Form der Blutungen, noch eine solche der Gelenkaffection für das in Rede stehende Krankheitsbild reservirt wurde, und dass vollends auf die Aetiologie gar keine Rücksicht genommen wurde. In Folge dieser Kritiklosigkeit wurden dann schliesslich Fälle von Endocarditis ulcerosa mit eiterigen Gelenkentzündungen und multiplen Haut- und internen Blutungen als Peliosis rheumatica bezeichnet, und die Hämorrhagien bei letzterer Krankheit als embolische aufgefasst. Doch wenn wir von diesen ungeheuerlichen Auswüchsen und Verirrungen der Kritik ganz absehen, so begegnen wir auf Schritt und Tritt in der Literatur zahllosen Fällen, welche als Peliosis rheumatica beschrieben, mit dem ursprünglichen Schönlein'schen Krankheitsbilde nichts mehr gemein haben, als das Zusammentreffen von Hämorrhagien und Gelenkaffectionen. Auf eine bestimmte Form der

Blutungen wurde alsbald keine Rücksicht mehr genommen, und anstatt der isolirten, niemals confluirenden, linsengrossen Petechien an den unteren Extremitäten, wie sie Schönlein beschrieb, finden wir an deren Stelle jede Form der Hautblutungen, der Schleimhautblutungen und der Blutungen der inneren Organe. Versuchen wir uns aus dem Gewirr der unter gleichem Namen beschriebenen Krankheitsformen und -Bilder herauszufinden, so begegnen wir der einfachen Purpura, der Purpura haemorrhagica und Purpura urticans, dem Morbus maculosus, dem Scorbut, der Peliosis rheumatica und endlich dem Erythema nodosum. Bei jeder Form dieser genannten Hautblutungen, welche ich noch durch Anführung der Hämophilie vermehren könnte, finden wir dieselbe gelegentlich mit Gelenkaffectionen complicirt, wie ich dies bei der speciellen Symptomatologie (siehe weiter unten) noch des Weiteren genauer ausführen werde. Bei dieser Lage der Dinge kann und darf weder der Sitz, noch die Grösse, noch die Confluenz der Hämorrhagien, noch endlich die Betheiligung der Schleimhäute, der serösen Membranen und inneren Organe, oder gar die Reihenfolge der einzelnen Symptome massgebend sein für die Natur und den Charakter der Erkrankung, sondern lediglich die Aetiologie. Diese ist aber für die genannten Krankheiten in derjenigen Veränderung des Blutes zu suchen, welche wir mit dem Namen der hämorrhagischen Diathese bezeichnen. Die betreffenden Kranken haben eine blasse, zarte Haut, die bei geringen Anlässen leicht zu Blutungen tendirt, und bieten die bekannten Symptome der Chlorose und Anämie dar. Wahrscheinlich beruht es auf dieser Vulnerabilität der Haut, welche auch gegen Temperaturwechsel ungewöhnlich empfindlich ist, dass solche Individuen leichter rheumatoiden Erkrankungen unterliegen als andere. Jedenfalls erscheint es aber durchaus willkürlich, aus diesem grossen Complex ursächlich zusammenhängender Fälle eine einzelne Gruppe herauszugreifen und abzusondern, welche lediglich durch das Verhalten und die Localisation der Petechien ausgezeichnet ist, und diese mit einem besonderen Krankheitsnamen zu belegen. Wenn man das in der schönen Arbeit vom Scheby-Buch sehr sorgfältig zusammengetragene Material des Hamburger Krankenhauses aus 40 Jahren genau durchstudirt, wird man vielen Fällen begegnen, welche aufs Genaueste der Beschreibung Schönlein's entsprechen, nur mit dem Unterschied, dass die Form der Blutungen abweichend war, oder dass dieselben auch auf den Schleimhäuten ihren Sitz hatten. Mit welchem Recht will man nun jene als Peliosis rheumatica bezeichnen und diese nicht? Ich verfüge über ein grosses Material von Krankengeschichten, welches ich seit lange über diese mich lebhaft interessirende Frage nach dem Zusammenhang zwischen den hämorrhagischen Erkrankungen und den Gelenkaffectionen gesammelt habe; ich will auf die Resultate desselben an einer späteren Stelle zurück-

kommen und mich hier nur dem zutreffenden Urtheil Scheby-Buch's anschliessen, zu welchem er auf Grund sorgfältiger Studien gekommen ist: »Die Geschichte der Peliosis rheumatica allein würde fast genügen, die Unhaltbarkeit derselben als eigenartige Krankheit darzuthun, wenn man nicht andere schwerwiegende Gründe hätte, dieselbe fallen zu lassen.«

Niemandem würde es einfallen, einen Scorbut mit Gelenkaffection als Peliosis rheumatica zu deuten, dagegen existiren gut beobachtete Fälle von Purpura haemorrhagica mit Gelenkaffectionen, welche von dem Einen als Peliosis rheumatica, von dem Anderen als Rheumatismus articulorum acutus mit Blutungen gedeutet worden sind. Namentlich thaten sich französische und englische Autoren darin hervor, dass sie alle derartigen Fälle von ausgedehnter hämorrhagischer Diathese mit Gelenkaffectionen als »Rheumatismus articulorum acutus mit atypischem Verlauf« hinstellten und so gewissermassen ein neues Krankheitsbild construirten. Man sieht an diesem Beispiel, wohin es führt, wenn man sich der schützenden Führung der Aetiologie entrathet und ins Gelach hinein, lediglich auf Grund von sinnfälligen Symptomen hin, uncontrolirte Diagnosen stellt! Bei einem ursächlich so scharf gekennzeichneten Krankheitsbild, wie es der Scorbut in den meisten Fällen ist, bedarf es eines ganz besonderen Mangels an Kritik, um den Zusammenhang der Symptome misszudeuten; anders bei den zuletzt angedeuteten Fällen. Je nachdem die Hauterscheinungen oder die Gelenkaffectionen mehr in den Vordergrund der Beobachtung treten, werden die Einen den Fall als Purpura oder Peliosis rheumatica, die Anderen als Rheumarthritis bezeichnen, ohne sich darüber Rechenschaft zu geben, dass das eine Krankheitsbild weder dem Schönlein'schen entspricht, noch dass bei dem acuten Gelenkrheumatismus Hautblutungen ohne ganz bestimmte schwere Complicationen jemals vorkommen!

Wer viele Fälle von acutem Gelenkrheumatismus gesehen hat, wird diese Krankheit mit keiner anderen verwechseln und überdies wissen, dass dieselbe mit Hautblutungen an und für sich nichts zu thun hat. Dazu kommt die Neigung zu secundären Entzündungen der serösen Häute und des Endocardiums, welche bei der reinen Form der Peliosis und der hämorrhagischen Diathese entweder gar nicht oder exceptionell selten vorkommt; dazu kommt ferner bei letzterer das Fehlen der bei der Rheumarthritis acuta so sehr heftigen und lästigen Schweisse, sowie das Fehlen der schweren Gelenkerscheinungen. In denjenigen Fällen dagegen, in welchen beim acuten Gelenkrheumatismus Haut- und innere Blutungen, namentlich der Retina, auftreten, beruhen dieselben stets auf einer complicirenden Endocarditis, wie ich dies ausführlich in meiner Monographie über septische Erkrankungen nachgewiesen. Diese Fälle sind streng von jenen ähnlich verlaufenden zu scheiden, in welchen bei gleich-

zeitig bestehender bacteritischer Endocarditis eitrige Gelenkentzündungen mit zahlreichen über die gesammte Haut verbreiteten Petechien und Retinalblutungen auftreten. Der cardinale Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht darin, dass bei den ersteren der acute Gelenkrheumatismus die Scene einleitet und die ursächliche Erkrankung darstellt, während bei den anderen eine Wundinfection (z. B. Diphtherie der Placentarstelle u. a.) oder innere Eiterung (z. B. Thrombophlebitis suppurativa der Beckenvenen bei einem Abort oder der Venae spermaticae im Verlauf einer Gonorrhoe) die ätiologische Ursache bildet. Ich habe in meiner citirten Arbeit über septische Erkrankungen für beide Reihen eine grosse Anzahl von Fällen angeführt und möchte an dieser Stelle nur für die erstere Gruppe einige Beispiele anführen. (Siehe Seite 365 und 366.)

Ich hätte diese Zahl durch noch ebensoviele andere Beispiele vermehren können, jedoch ist die Aehnlichkeit derselben mit den mitgetheilten eine so vollständige, dass es absolut keinen Zweck gehabt hätte; dagegen wird aus den mitgetheilten zur Genüge hervorgehen, dass trotz der Hautblutungen, welche allerdings so ausgedehnt waren und so dicht standen, dass der Körper wie mit einem in Blut getauchten Maurerpinsel bespritzt erschien, von einer Aehnlichkeit mit der Peliosis rheumatica auch nicht die geringste Spur vorlag.

Nachdem ich so nachgewiesen zu haben glaube, dass das Schönlein-sche Krankheitsbild der Peliosis rheumatica keine Berechtigung der Existenz hat sondern dass es sich dabei lediglich um eine mit Gelenkaffection verbundene Form der hämorrhagischen Diathese handelt, möchte ich nur kurz erwähnen, dass es Fälle gibt, welche genau so verlaufen, wie es Schönlein geschildert hat, nur mit dem Unterschied, dass eine andere Aetiologie nachweisbar ist, nämlich die der Gonorrhoe. Wenn ich trotzdem in meiner ausführlicheren Arbeit über diesen Gegenstand, auf welchen ich bei dieser Gelegenheit verweise, die Bezeichnung der Peliosis gonorrhoica gebraucht habe, so geschah dies lediglich deshalb, um den Fachgenossen schon durch die äusserliche Bezeichnung darzuthun, was ich darunter verstanden wissen möchte, während ich im Uebrigen bei dieser Gelegenheit auf die durch den Tripper entstandene Form der rheumatischen Purpura nicht näher eingehe.

Im Grossen und Ganzen trifft die von Schönlein gegebene Darstellung für die leichteren Formen der rheumatischen Purpura vollständig zu. Einige weitere Ausführungen werden wir bei der Beschreibung der sogenannten Henoch'schen Purpura noch hinzuzufügen haben. Mit Eintritt der Blutflecken pflegen die Gelenkschmerzen meist nachzulassen. Nicht allzu selten gesellen sich zu den Purpuraflecken quaddelartige

No: Actiologie	Beschaffenheit des Herzens	Haut	Nieren	Sonstige Erscheinungen
1. Rheumatismus articulorum acutus.	Chronischer Klappenfehler und frische Endocarditis	Wiederholt in Schüben auftretende Purpura haemorrhagica.	Paroxysmusartiges Auftreten von Hämaturie. Section: Grosse, weisse Nieren nebst frischer hämorrhagischer Nephritis.	Hämorrhagische Lungeninfarcte. Starke Anämie in Folge der reichlichen Blutverluste durch die Nieren.
2. Rheumatismus articulorum acutus.	Frische Endo- und eiterige Pericarditis.	Massenhafte, in verschiedenen Schüben auftretende Blutungen über die gesammte Hautoberfläche.	Intact.	Section: Verrucöse Form der Endocarditis mitralis.
3. Rheumatismus articulorum acutus.	Chronischer Klappenfehler mit frischer Endocarditis.	Massenhafte, in verschiedenen Schüben auftretende Hautblutungen und Spritzflecken. Haut wie mit einem in Blut getauchten Pinsel bespritzt.	Wiederholt auftretende Hämaturie. Grosse, weisse Nieren mit frischer hämorrhagischer Nephritis.	Zahlreiche Retinalblutungen. Section: Frische Endocarditis mycotica nebst chronischer Endocarditis mitralis.
4. Rheumatismus articulorum acutus im dritten Monat der Gravidität.	Alte Aorteninsufficienz neben frischer Endocarditis.	Die Haut wie mit Blut bespritzt.	Intact.	Retinalblutungen.
5. Rheumatismus articulorum acutus. Recidive mit Chorea minor.	Chronische recurrirende und frische Endocarditis.	Die Haut wie mit Blut bespritzt.	dito.	Section: Frische Endocarditis mitralis et aortica.

No: Aetiologie	Beschaffenheit des Herzens	Haut	Nieren	Sonstige Erscheinungen
6. Rheumatismus articulorum acutus.	Frische Endocarditis.	Wiederholte Schübe von Hautblutungen.	Intact.	Cyanotische Induration der Milz und Nieren. Chorea.
7. Rheumatismus articulorum acutus.	Chronische und frische Endocarditis.	Ueber den ganzen Körper verbreitete Petechien, in Schüben auftretend.	dito.	Diabetes mellitus. Section: Endocarditis mycotica.
8. Rheumatismus articulorum acutus mit Chorea.	dito.	dito.	dito.	Section: Hämorrhagische Lungeninfarcte. Chorea minor. Endocarditis mycotica.
9. Rheumatismus articulorum acutus im Puerperium.	Endocarditis recens mycotica.	dito.	dito.	Retinalblutungen.
10. Rheumatismus articulorum acutus.	Endocarditis mycotica.	dito.	Wiederholte Nierenblutungen. Grosse, weisse Nieren mit frischer hämorrhagischer Nephritis.	dito.

Efflorescenzen und Oedeme am Fussrücken und Knöchel. Die Krankheit kann binnen wenigen Wochen beendet sein, oft aber treten Rückfälle ein: erneute Gelenkschmerzen und frische Purpuraflecke, und so gibt es Fälle, in denen sich die Krankheit Monate, ja selbst 1½—2 Jahre und darüber hinzieht. Fieber kann fehlen, auch vorhanden sein. Je intensiver die Affection der Gelenke ist, umso höher pflegt auch die abendliche Fieberbewegung zu sein. In ganz schweren Fällen, in denen das Krankheitsbild einem acuten Gelenkrheumatismus ähnlich werden kann, finden wir langdauernde Fiebercurven mit remittirendem Charakter. Von dem eigentlichen typischen Gelenkrheumatismus unterscheidet sich das Leiden vor Allem durch das Fehlen der profusen Schweisse und der Neigung zu endocardialen Complicationen, auf welche das etwaige Auftreten der Hautblutungen bei ersterer Krankheit zu beziehen ist. Dagegen kann sich in allerdings seltenen und schweren Fällen der rheumatischen Purpura die Beschaffenheit der erkrankten Gelenke derjenigen beim echten acuten Gelenkrheumatismus sehr nähern, ja selbst so nahe kommen, dass eine Unterscheidung nicht möglich ist; in dem einen bekannten letal verlaufenden Fall von der Traube'schen Klinik, der von Leuthold veröffentlicht ist, findet sich die Angabe, dass sich der Gelenkbefund in keiner Beziehung von den Veränderungen unterschied, welche die Autopsie in den Gelenken beim Rheumatismus acutus nachweist. Jedoch ist mir keine Beobachtung bekannt, dass man bei der Purpura rheumatica einen eiterigen Erguss in den Gelenkhöhlen angetroffen hätte. Zieht sich die Krankheit sehr in die Länge, so machen sich anämische Erscheinungen bemerkbar, unter Anderem anämische Herzgeräusche. Wiederholentlich beobachtet man Milzschwellung.

Blutungen auf den Schleimhäuten fehlen meist, doch fand Kaposi in einem Falle Hämaturie, in einem anderen Ecchymosenbildung und nachfolgende Gangrän auf der Schleimhaut des Gaumens mit tödtlichem Ausgang, während Duhring blutige Ausscheidung aus den Genitalien beschrieb. Diese Fälle nähern sich bereits der sogleich zu beschreibenden Henoch'schen Form der Purpura.

Diese wurde von dem genannten Autor zuerst im Jahre 1868 beschrieben als ein complicirtes Bild der Purpura, welches dadurch entsteht, dass zu der Purpuraeruption und den Gelenkerscheinungen noch eine Reihe von Abdominalsymptomen: Erbrechen, blutige Stühle und Kolik hinzutreten. Als charakteristisch bezeichnet Henoch das Auftreten der Krankheitserscheinungen in Schüben, mit einem häufig mehrwöchentlichen, ja zuweilen einjährigen Intervall. In der älteren Literatur über Purpura trifft man mit Ausnahme eines von Willan beschriebenen Falles keine bestimmte Angabe über das Vorkommen dieser Krankheit in Verbindung mit Gelenkerkrankungen und heftigen Abdominalerscheinungen. Wir betrachten diese Krankheit keineswegs als eine besondere Form,

sondern ebenso wie die anderen bereits beschriebenen Aeusserungen der Krankheit als eine intensivere Erscheinungsform derselben transitorischen hämorrhagischen Diathese, welche in allen Fällen pathogenetisch ein und dieselbe Ursache hat.

Ich folge in der Schilderung dieses Krankheitsbildes der Beschreibung, welche kürzlich von v. Dusch und Hoche in der Festschrift zum 70. Geburtstage Henoch's gegeben worden ist.

Die Krankheit befällt mit Vorliebe jugendliche Individuen; im frühesten Kindesalter vom 1.—3. Jahre, und im höheren Alter, jenseits des 46. Jahres, ist überhaupt kein Fall bekannt geworden; nach dem dritten Lebensjahre steigt die Ziffer der Erkrankungsfälle allmälig an, um in der Zeit vom 9.—12. Jahre den höchsten Stand zu erreichen; die Häufigkeit bleibt dann annähernd gleich bis zum 24. Jahre; darüber hinaus ist die Affection wieder ganz selten.

Männliche Individuen erkranken häufiger als weibliche; von 40 Patienten, bei denen das Geschlecht angegeben ist, sind 33 männlichen und sieben weiblichen Geschlechts. Diese Angaben über das Alter und Geschlecht weichen von denjenigen anderer Autoren zum Theil erheblich ab. Was das Geschlecht anbetrifft, so habe ich ebenfalls ein ungemein hervorstechendes Prävaliren des männlichen Geschlechtes beobachtet.

Disponirend scheinen zuweilen neben dem Ueberstehen eines früheren Gelenkrheumatismus schlechte hygienische Verhältnisse, feuchte Wohnung und ungenügende Ernährung zu wirken, doch befinden sich unter den betreffenden Fällen auch Patienten von durchaus guter Lebenslage; es ist nöthig, dies hervorzuheben, weil die Purpura immer noch bisweilen als der Ausdruck einer gewissen Kachexie angesehen wird.

Unter einer bald mehr, bald weniger deutlichen Störung des Allgemeinbefindens von verschiedener Dauer mit Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit u. s. w. treten rheumatoide, d. h. nicht genau zu localisirende, ziehende, reissende Schmerzen in verschiedenen Körpergegenden auf, die ihren Sitz hauptsächlich in den Unterextremitäten und dem Rücken haben, bisweilen von vorübergehender ödematöser Schwellung der betroffenen Regionen begleitet sind. Manche der Kranken werden schon jetzt bettlägerig, andere gehen noch ihrer bisherigen Beschäftigung nach. Bald jedoch treten heftige Schmerzen in einem oder mehreren Gelenken auf, meist ohne dass zunächst äusserlich eine Veränderung zu bemerken ist; in anderen Fällen schwillt ein oder das andere Gelenk an, die Haut darüber röthet sich und wird heiss, in der Umgebung treten ödematöse Infiltrationen auf, ganz wie beim acuten Gelenkrheumatismus. In diesem Stadium findet sich manchmal leichteres Fieber, Temperaturen bis 38·5° C., selten jedoch, ebenso wie im weiteren Verlauf, hohe Temperaturen.

Gewöhnlich veranlassen die Schmerzen und die Unbeweglichkeit der Gelenke den Kranken ärztliche Hilfe nachzusuchen; häufig entdeckt zuerst der Arzt die öfters ohne alle subjectiven Symptome entstandenen, im Anfange noch vereinzelten Purpuraflecken, deren Ausbruch sich meist nur dann dem Patienten durch juckende Empfindungen fühlbar macht, wenn die Eruption mit urticariaartigen Efflorescenzen beginnt. In der Regel liegt ein Zeitraum von mehreren Tagen zwischen dem Auftreten der Gelenkschmerzen und dem Beginn des ersten Purpuraausbruches.

Die Purpuraflecken selbst, im Anfang gewöhnlich hellroth und klein, regellos einzeln oder in Gruppen beisammen stehend, fliessen allmälig zu grösseren unregelmässigen Flecken zusammen und machen im Laufe weniger Tage eine Reihe von Farbenveränderungen durch, welche sie bald bläulich, bald gelb oder dunkelbraun erscheinen lassen.

Von den Unterschenkeln, an denen sie häufig, keineswegs immer, zuerst ihren Sitz haben, breiten sie sich allmälig, continuirlich oder sprungweise auf die Oberschenkel, Nates und Genitalien aus, neue treten an beiden Armen oder am Rumpfe auf, so dass manchmal der ganze Körper, namentlich die Umgebung der grösseren Gelenke, mit Purpuraflecken dicht besäet erscheint.

Während nun die Blutflecken für den Kranken mehr beängstigend, als wirklich belästigend zu sein pflegen, treten bald andere Symptome in den Vordergrund, die ihm ungleich lästiger werden, die Störungen von Seiten des Darmcanals, welche sich dadurch auszeichnen, dass sie zumeist jeder Therapie Widerstand leisten.

Die Kranken klagen über heftige kolikartige Schmerzen im Leibe, die namentlich in der Nabelgegend ihren Sitz haben und häufig so stark werden, dass die davon Befallenen, in sich zusammengekrümmt, laut jammernd im Bett liegen. Das Abdomen ist dabei eingezogen und diffus druckempfindlich, der Stuhl im Anfang des Anfalles angehalten; gesteigert werden die Beschwerden durch ein höchst hartnäckiges Erbrechen, welches zuerst die letzteingeführte Nahrung, dann gelblichgrüne gallige Massen, häufig mit Blut gemischt, zu Tage fördert; der Puls wird klein und frequent; der Gesichtsausdruck wird angstvoll, der ganze Zustand ein sehr bemitleidenswerther.

Die anfänglich vorhandene Verstopfung weicht bald einer mehr oder weniger reichlichen Entleerung dünner, gelber oder mit Blut gemischter Stühle, die manchmal mit dem Ende der Schmerzanfälle zusammenfallen.

Die Koliken und das Erbrechen dauern nun zuweilen tagelang an; die Nahrungszufuhr ist stark behindert oder ganz aufgehoben; ab und zu tritt wohl, unter dem Einflusse der heftigen Würgebewegungen, etwas Nasenbluten ein; allmälig nehmen aber alle Erscheinungen an Lebhaf-

tigkeit ab, das Erbrechen schwindet zuerst, dann die Leibschmerzen, während die dünnen Stuhlentleerungen manchmal noch bis in die Periode des verhältnissmässig guten Befindens hinein bestehen.

Die Gelenkschmerzen sind inzwischen geschwunden, die Purpuraflecken abgeblasst; der Kranke fühlt sich, falls keine der noch zu besprechenden Complicationen eingetreten ist, abgesehen von einer gewissen Erschöpfung, leidlich wohl und glaubt seiner Genesung entgegen zu gehen.

Bisweilen bleibt es nun in der That bei diesem ersten Anfall, und die Reconvalescenz schreitet ungestört fort; in der Mehrzahl der Fälle jedoch wiederholen sich die Erscheinungen nach einem Zeitraum, der von einem Tag bis zu mehreren Wochen schwankt, in einer mehr oder weniger vollkommenen Weise, bis endlich Heilung, in verhältnissmässig seltenen Fällen der Tod eintritt.

Ein derartig schematischer Verlauf bildet nun zwar nicht die Regel; das Krankheitsbild ist am ehesten noch bei Kindern so rein ausgeprägt; die häufigen Abweichungen und mannigfachen Verlaufseigenthümlichkeiten, welche beobachtet werden, fallen am besten bei einer Besprechung der einzelnen Symptome in die Augen.

Auf diese werden wir bei der Besprechung der speciellen Symptomatologie näher zu sprechen kommen, so dass wir an dieser Stelle mit einigen wenigen Schlussbemerkungen die Besprechung dieser Form beenden können:

Unter den Verlaufseigenthümlichkeiten ist nur noch dei seltenen, zum Theil auch ungenau beschriebenen Fälle zu gedenken, in denen die Gelenkaffection ganz fehlte, und neben der Purpura nur lebhafte Darmerscheinungen bestanden. Die Dauer der Fälle von Henoch'scher Purpura schwankt innerhalb weiter Grenzen; von sieben Tagen bis zu neun Monaten finden sich zahlreiche zeitliche Abstufungen; als durchschnittliche Dauer können 6—12 Wochen gelten.

Die Prognose ist bei Kindern ziemlich gut — unter 19 Fällen ist nur einmal der Tod eingetreten an den Folgen einer acuten Nephritis — weniger gut bei Erwachsenen, bei denen von 22 Fällen fünf ein letales Ende genommen haben. Ein definitives Urtheil gestatten die kleinen Zahlen noch nicht.

Wir kommen nun zu einer besonderen Aeusserung der Krankheit, welche ebenfalls von Henoch zuerst im Jahre 1887 unter dem Namen der Purpura fulminans beschrieben worden ist. Ich selbst habe ein derartiges Krankheitsbild bereits im Jahre 1878 auf das Eingehendste beobachtet und im Jahre 1881 beschrieben, ohne demselben aber diesen sehr bezeichnenden und prägnanten Namen gegeben zu haben. Es handelte sich in allen diesen Fällen um sehr ausgedehnte, rapid zum Tode

führende Hautblutungen, von denen Henoch selbst drei Fälle gesehen hat, während ein vierter 1886 von Charron in Brüssel publicirt wurde.

Alle diese Fälle hatten das Gemeinsame, dass Blutungen aus Schleimhäuten absolut fehlten, dass aber mit enormer Schnelligkeit ausgedehnte Ecchymosen zu Stande kamen, welche binnen wenigen Stunden ganze Extremitäten blau und schwarzroth färbten und eine derbe Blutinfiltration der Cutis darstellten. Auch zur Bildung blutigseröser Blasen auf der Haut kam es in zwei Fällen, niemals aber zu Gangrän, nicht einmal zu einem fötiden Geruch. Der Verlauf war enorm schnell; kaum 24 Stunden vergingen von der Bildung der ersten Blutflecke an bis zum Tode; die längste Dauer betrug vier Tage. Dabei fehlte jede Complication und die Sectionen ergaben mit Ausnahme allgemeiner Anämie ein durchaus negatives Resultat, insbesondere keine Spur von embolischen oder thrombosirenden Processen. Der eine der Henoch'schen Fälle entwickelte sich zwei Tage nach der vollständigen Krise einer Pneumonie, der andere 1½ Wochen nach einem ganz leichten Scharlach. Für die beiden anderen, sowie für den meinen, fehlt jeder ätiologische Anhalt. Zwei analoge Fälle wurden seitdem von Ström und Arctander publicirt. Der erste war ebenfalls eine Folge von Scharlach. Sectionen fehlen. Nach der Angabe von Hervé sind schon früher (1888) drei ähnliche Fälle von Guelliot veröffentlicht worden.

Bevor ich meinen eigenen Fall mittheile, möchte ich in grösster Kürze einen der Henoch'schen Fälle wiedergeben: Knabe von fünf Jahren. Krise von Pneumonie am 22. November. Seitdem volle Euphorie. In der Nacht zum 24. plötzlich Schmerzen im linken Beine, gegen Morgen Purpuraflecken auf Brust und Oberschenkeln, eine Stunde später auf den Armen und Unterschenkeln. Um 11 Uhr Vormittags erschien die ganze untere und seitliche Partie des linken Oberschenkels schwarzblau, am Abend auch die linke Wade und das rechte Knie. Temperatur 38·8. In keinem Organ etwas Anomales. In der Nacht vom 24. zum 25. war auch das ganze rechte Bein mit Ausnahme des Fusses schwarzblau geworden. Grosse Apathie und Schwäche. Urin normal. Morgens 2 Uhr Tod im Collaps. Section absolut negativ.

Mein eigener Fall betraf einen 28jährigen Klempner, der am 23. März 1878 (gestorben am 25. März) in völlig benommenem Zustand auf die Frerichs'sche Klinik aufgenommen wurde. Weder durch den Patienten selbst, noch durch die Angehörigen konnten irgend welche anamnestische Daten eruirt werden. Nur so viel stand fest, dass derselbe bis vor zwei Tagen gesund und arbeitsfähig war. Die Krankheit begann am Morgen des 21. Es soll damals ein heftiger Schüttelfrost aufgetreten sein, welcher den Kranken zwang, sich zu Bett zu legen. Ein am nächsten

Tage zugezogener Arzt constatirte hohes Fieber und ordnete seine Ueberführung zur Charité an. Die Diagnose lautete auf Typhus.

23. März, 9 Uhr. Patient, ein sehr musculöser, starkknochiger Mann, liegt in bewusstlosem Zustand, fortwährend vor sich hinstammelnd, mit den zitternden Händen um sich schlagend und sich beständig im Bett hin und her werfend. Das Gesicht erscheint gedunsen, stark cyanotisch und fühlt sich eiskalt an. Die Mitte der Oberlippe prominirt rüsselartig. Hervorgebracht wird diese Prominenz durch eine am Lippensaum beginnende, nahezu 2 cm breite, nach hinten bis nahe ans Zahnfleisch reichende, tief blutige Suffusion der Schleimhaut. Die letztere erscheint an dieser Stelle erodirt und mit dicken Borken bedeckt, nach deren Entfernung der Grund des oberflächlichen Geschwürs missfarben aussieht. Die Schleimhaut umgibt die Ränder desselben in der Form aufgerollter Fetzen. Das Zahnfleisch bläulich roth, geschwollen, zum Theil hämorrhagisch infiltrirt. Die Lippen sind fuliginös belegt, zwischen denselben drängt blutig gefärbter Schaum hervor. An dem Oberkiefer und den Zähnen finden sich keine nachweisbaren Veränderungen. Die Pupillen beiderseits sehr stark, aber gleichmässig verengt, reagiren langsam auf Lichtreiz. Auf den Conjunctivis bulbi finden sich beiderseits theils runde bis hirsekorngrosse, theils mehr flächenartige Hämorrhagien. — Die Haut zeigt eine glatte und trockene Beschaffenheit. Ihr Grundfarbenton ist gelblich, wird jedoch modificirt durch eine Unzahl blass- bis dunkelvioletter, unregelmässig begrenzter Blutungen, welche theils als ganz kleine Flecken, theils als flächenhafte Suffusionen erscheinen. An manchen Stellen kann man diese Flecken durch Druck zum Verschwinden bringen, an den meisten persistiren sie. Abgesehen von diesen Flecken erhält die Haut durch Stauung und durch ungleiche Füllung der Gefässe ein marmorirtes Aussehen.

An den unteren Extremitäten finden sich ganz grosse, mehrere Quadratzoll einnehmende Suffusionen und Hämorrhagien, welche fast den Eindruck machen, als seien sie traumatischen Ursprungs. An der Aussenseite der Oberschenkel haben sie einen durchaus symmetrischen Sitz; ebenso ist eine gewisse Symmetrie am Rücken unverkennbar. An den Fussgelenken und auf dem Fussrücken finden sich ebenfalls beiderseits ausgedehnte, bis thalergrosse, rothblaue Suffusionen. Am rechten Unterschenkel und auf dem linken Fussrücken erkennt man mehrere bis markstückgrosse, trockene, mit schwärzlichem Schorf bedeckte Geschwüre. Die Füsse fühlen sich ebenso wie die Hände und das Gesicht eiskalt an. Das Sensorium ist leicht benommen; auf tiefe Nadelstiche erfolgt keine Reaction. Puls klein, weich, undulirend, 112 in der Minute. Spitzenstoss nicht fühlbar, Herzdämpfung nicht vergrössert, Herztöne rein. An den Lungen nichts Abnormes. Milz mässig vergrössert, überschreitet die

vordere Axillarlinie um 3 cm. Im Augenhintergrund sind die Arterien eng, die Venen weit, die Papillargrenzen verwaschen. Keine Retinalblutungen. Temperatur 41·6° C.

Abends 8 Uhr. Patient liegt mit geschlossenen Augen, unbesinnlich und laut stöhnend in Rückenlage. Die Respiration beschleunigt (32 in der Minute) und schnarchend. Patient wirft beide Arme beständig hin und her. Die Muskeln in starker Contraction. Es besteht Anästhesie beider Corneae.

Nachts 11½ Uhr. Vollkommene Bewusstlosigkeit, starke Prostration. Das Gesicht ist mit Schweiss überströmt, fühlt sich kühl an, während die Haut sonst trocken und brennend heiss ist. Temperatur 42°. Am linken Oberschenkel findet sich nach aussen gelegen eine einzige, zwei Handflächen einnehmende, bläulichrothe Sugillation, welche aus der Confluenz einer Anzahl kleinerer Herde entstanden ist. Als ich den Kranken drei Stunden früher, gegen 8 Uhr gesehen hatte, waren die einzelnen Flecken noch durch grosse Strecken gesunder Haut von einander getrennt gewesen! Ausserdem sind seit 8 Uhr mehrere frische, hellrothe Blutungen, darunter eine von Thalergrösse, aufgetreten. Respiration ad maximum beschleunigt, laut schnarchend. Der Puls sehr klein und weich, 120 in der Minute. Rechterseits besteht eine Parese, welche das Gesicht und die Extremitäten betrifft. Ptosis des rechten Augenlides. Im Augenhintergrund keine Blutungen. Sedes insciae. Harn sauer, enthält sehr viel Albumen und sehr zahlreiche breite Cylinder.

24. März. Morgens 9 Uhr. Am Krankheitsbild hat sich wenig geändert. Das Sensorium ist völlig benommen. Temperatur 41·6°. Auf der Haut sind viele neue Blutungen aufgetreten. Um das Hautbild zu fixiren, hatte ich den Maler Herrn E. Eyrich gebeten, den Fall zu aquarelliren. Derselbe begann damit am Morgen des 24., zu einer Zeit, in welcher die Hämorrhagien bereits so dicht standen, dass die einzelnen Flecke, namentlich auf den Armen, welche er bereits in den Contouren angedeutet hatte, eine wesentlich andere Grösse und Configuration angenommen hatten, als ich selbst sie vorher gesehen hatte. Während seiner Beobachtung, d. h. unter seinen Augen, confluirten die einzelnen Flecken und vergrösserten sich zusehends. Da diese Erscheinung Herrn Eyrich aufs Aeusserste befremdete, liess er mich sogleich rufen, so dass ich ebenfalls in der Lage war, das Zusammenfliessen und die Vergrösserung der einzelnen Flecken mit eigenen Augen zu constatiren. Was aber diesen Blutungen einen ganz eigenthümlichen Charakter verlieh, war der Umstand, dass die grösseren von ihnen in concentrischen Kreisen gruppirt waren, und dass jeder dieser Kreise einen ganz anderen Farbenton darbot. Es wurde diese eigenthümliche Anordnung bedingt durch die enorme Schnelligkeit, mit welcher die einzelnen Flecke entstanden und sich vergrösserten. Dabei

erschien das ältere Centrum immer viel dunkler als die frischere periphere Blutung. Ich habe diese Entstehung an verschiedenen Stellen direct beobachtet. Es trat irgendwo eine frische, hellrothe Blutung von der Grösse und Form eines Fünfpfennigstückes auf; nach kurzer Zeit nahm dieselbe eine dunkle, braunrothe Farbe an, während sich darum eine neue kreisförmige Blutung entwickelte, welche jene frühere als Centrum einschloss und selbst von hellrother Farbe war. Allmälig verfärbte sich das Centrum mehr und mehr und nahm eine tief dunkelbraunrothe oder violette bis schwarze Färbung an, während der darauffolgende hämorrhagische Ring dunkelbraun wurde; kam es nun zu einer weiteren Ausdehnung, so entstand um den vorigen ein neuer Ring von wiederum hellrother Farbe. Bei der enormen Schnelligkeit konnte man diese Farbenveränderungen vom hellsten Roth bis zum dunkelsten Braunroth in wenigen Stunden ablaufen sehen. Blutungen, welche aus mehr als aus drei derartigen Kreisen bestanden, habe ich nicht gesehen; dreischichtige dagegen in vollendeter Schönheit auf sämmtlichen Extremitäten (vergleiche die Farbentafel).

Abends 8 Uhr. Patient ist sehr collabirt. Die Untersuchung des Augenhintergrundes ergibt links zwei, rechts eine kleine, central sitzende Hämorrhagie auf der Netzhaut.

Nachts $12^1/_2$ Uhr erfolgte der Tod. Eine post mortem vorgenommene Temperaturmessung ergab eine Steigerung bis 42·7°.

Das Ergebniss der Section war äusserst dürftig. Von nennenswerthen Veränderungen sind zu erwähnen:

Trübe Schwellung der Leber, Milz und Nieren. Weissliche Streifen in der Medullarsubstanz der Nieren. Ganz geringe Auflagerung feinster, kleinster Wärzchen am freien Rand der Klappensegel der Mitralis. Multiple Blutungen auf allen serösen Häuten.

Zur mikroskopischen Untersuchung gelangten die Mitralklappen, die Nieren, sowie verschiedene der Leiche entnommenen Hautstücke. Ein intra vitam bereits herausgeschnittenes Hautstückchen war aufgespannt sofort in absoluten Alkohol gethan worden.

Der Befund in der Haut war insoferne ein völlig negativer, als weder Gefässembolien, noch Mikroorganismen innerhalb der Gefässe nachgewiesen werden konnten. Dagegen fanden sich massenhafte Streptococcen in den Glomerulis und den intertubulären Capillaren der Nieren, sowie in den kleinen Auflagerungen der Mitralklappe.

Dass die Diagnose der vorliegenden Krankheit durchaus keine ganz einfache ist und man dabei schweren diagnostischen Irrthümern unterliegen kann, lehrt folgender sehr wichtiger Fall:

Ein bis dahin ganz gesunder Mann in den Dreissigerjahren erkrankte plötzlich mit Schüttelfrost und hohem Fieber, nachdem allerdings

längere Zeit Kreuzschmerzen vorausgegangen waren. Der Kranke wurde noch an demselben Tage zur Charité und auf die Frerichs'sche Klinik gebracht, wo ich ihn behandelte.

Hier wurden hohes Fieber, mässiger Bronchialcatarrh und einzelne bis stecknadelkopfgrosse Hämorrhagien auf der Haut beobachtet. Milzschwellung konnte nicht sicher nachgewiesen werden. Der Kranke war etwas benommen, gab aber auf Fragen Antwort und klagte namentlich über Kreuzschmerzen. Im Laufe der nächsten zwei Tage, in welchen beständig hohes Fieber bis 41° C. mit leichten Morgenremissionen bestand, entwickelte sich ein enorm reichliches hämorrhagisches Exanthem über den gesammten Körper, welches theils aus scharf umschriebenen runden oder rundlichen hellrothen Blutungen von Linsen- bis Thalergrösse bestand, theils aus grossen, verwaschenen, blauroth gefärbten Sugillationen. Ausser auf der äusseren Haut, wo sie theilweise so dicht standen, dass das Individuum wie mit Blut bespritzt aussah, fanden sich diese Blutungen auf den Conjunctivis und der Schleimhaut des weichen Gaumens. Inzwischen waren bei völlig benommenem Sensorium heftige Delirien aufgetreten. Hämorrhagien der Netzhaut fehlten.

Die Anamnese ergab absolut keine Anhaltspunkte. Der Kranke sollte ohne weitere Vorboten plötzlich erkrankt sein, nachdem er einige Tage vorher über Kreuzschmerzen geklagt hatte. Aeussere Verletzungen waren nicht vorhanden.

Soweit ähnelte das Krankheitsbild ganz dem vorhin geschilderten. Am fünften Krankheitstage indess veränderte sich das Krankheitsbild derart, dass die Diagnose einer foudroyanten Purpura nicht mehr haltbar erschien. Es traten profuse Blutungen aus den Nieren, dem Magen, Darmcanal, der Nase und den Lungen ein. Fast gleichzeitig wurde Blut erbrochen und durch den Stuhl ausgeschieden. Dass es sich dabei nicht um Entleerung verschluckten Blutes aus dem Darmcanal handelte, lehrte der spätere anatomische Befund. Ferner wurden grosse Quantitäten Blutes aus der Nase und durch Hustenstösse aus den Lungen entleert. Die reichlichste Quantität eines ganz dunkel gefärbten Blutes stammte aus den Nieren. An diesem und dem nächstfolgenden Tage schied der Patient gegen 3 Liter eines scheinbar aus Blut bestehenden Harnes aus. Mikroskopisch war derselbe fast ebenso reich an Blutkörperchen, wie eine Blutprobe, welche wir vergleichshalber aus dem Finger entnahmen. Wenn diese profusen, aus den verschiedensten Organen stammenden Blutungen, welche zur bedeutendsten Anämie führten, schon zur grössten Vorsicht bei Stellung der Diagnose mahnen mussten, so wurde die letztere vollends klar, als an den Wangen und dem Abdomen mehrere deutlich gedellte Pusteln auftraten, welche in kurzer Zeit zerfielen und missfarbige Geschwüre hinterliessen. Hiedurch wurde die Diagnose der Variola haemorrhagica über jeden Zweifel erhaben.

Die Section ergab gesundes Endocard; im Uebrigen hämorrhagische Infiltration der Magen- und Darmschleimhaut, Bronchitis mit blutigem Belag der Schleimhaut, enormste hämorrhagische Infiltration beider Nierenbecken. Milz kaum vergrössert.

Die Diagnose der hämorrhagischen Pocken kann, wenn die letzteren ohne Pustelbildung verlaufen und zu einer Zeit auftreten, in welcher sonst keine Fälle von Pocken vorkommen (dies traf für unseren Fall zu), wegen der Aehnlichkeit des Krankheitsbildes mit der Purpura fulminans unter Umständen sehr grosse Schwierigkeiten verursachen. Dazu kommt, dass auch im Verlaufe schwerer septischer Erkrankungen und acuter Leukämien ebenso massenhafte Hautblutungen vorkommen und sich mit derselben Schnelligkeit entwickeln, wie in den mitgetheilten Fällen.

Den bisher beschriebenen Formen der hämorrhagischen Diathese müssen wir schliesslich noch eine Krankheit anreihen, die in der letzten Zeit mehr in den Vordergrund des Interesses getreten ist. Schon 1857 von Möller als »acute Rachitis« beschrieben, wurde sie besonders von Barlow 1883 näher gewürdigt und seit dieser Zeit nach ihm benannt. Die Krankheit befällt ausschliesslich Kinder von der Mitte des ersten bis zu der des dritten Jahres. Der Beginn ist oft, aber nicht immer acut. Schon nach wenigen Tagen allgemeinen Unbehagens zeigt sich Empfindlichkeit und Schwerbeweglichkeit einer oder beider unteren Extremitäten, deren Berührung schmerzhaft ist. Die Kinder liegen meist ausgestreckt, unbeweglich im Bett; jede active und passive Bewegung ist schmerzhaft. Sehr bald bemerkt man eine spindelförmige, empfindliche, glatte, dabei weiche Geschwulst von elastischer Consistenz im Verlauf der Diaphyse eines oder beider Oberschenkel, seltener der Unterschenkel oder oberen Extremitäten. Zuweilen tritt Crepitation an der Epiphysengrenze auf, welche durch Ablösen der letzteren bedingt ist.

Diese tief subperiostale oder subperichondrale Geschwulst im Tractus der langen Röhrenknochen bildet allein die pathognomonische Besonderheit dieser Krankheit, neben welcher die rachitischen und scorbutischen Erscheinungen gänzlich in den Hintergrund treten. Niemals ist klinisch durch Punction oder Incision, oder nach dem Tode Eiter unter dem Periost der erkrankten Knochen gefunden worden, sondern stets reines Blut, und man kennt ferner kein Beispiel, dass eine Gelenkkapsel trotz des nahe liegenden tiefen Leidens jemals in Mitleidenschaft gezogen worden wäre.

Zu den genannten Erscheinungen gesellen sich sehr häufig, aber nicht constant, die Symptome der hämorrhagischen Diathese, respective des Scorbuts und der Rachitis. Auf letztere ist die grosse Neigung zum Schwitzen, namentlich am Hinterkopfe, zurückzuführen, sowie die Auftreibungen an den Epiphysen, auf erstere die schwammige Lockerung

und Wulstung des Zahnfleisches mit Fötor und die Neigung zu Blutungen, namentlich in den Fällen, wo schon Zähne vorhanden sind. Fieber und gastrische Störungen sind häufig. Gelegentlich tritt auch Purpura, Blutungen auf die Schleimhäute, Albuminurie auf; Henoch erwähnt Blutungen unter dem Periost des Stirnbeines, in den Augenlidern und im retrobulbären Gewebe mit Exophthalmus. Das Aussehen der Kinder ist anämisch, aber nur selten wird durch die Hämorrhagien oder anderweitige Complicationen der Tod herbeigeführt.

Pathologische Anatomie.

Reine Fälle von Purpura enden fast niemals letal. Tritt der Tod ein, so geschieht dies entweder in Folge der grossen Anämie nach profusen Blutungen oder in Folge von Complicationen, respective Nachkrankheiten. Daher ist auch der Leichenbefund ein äusserst dürftiger. Die Leichen erscheinen dementsprechend ausserordentlich bleich, zugleich auch etwas gedunsen und gewöhnlich mit zahlreichen hämorrhagischen Efflorescenzen bedeckt, welche das postmortale livide Colorit des veränderten Blutfarbstoffes angenommen haben. Die Musculatur und das Fettgewebe sind in den meisten Fällen unverändert, nur in sehr protrahirten Fällen hat das letztere abgenommen. Je nach der Intensität der Erkrankung finden wir mehr oder weniger reichliche Blutungen auf den Schleim- und serösen Häuten, die unter Umständen eine sehr beträchtliche Ausdehnung erreichen können. Bisweilen trifft man dieselben in erstaunlicher Verbreitung auf der Schleimhaut der Bronchien, des Verdauungscanals (Rachen, Oesophagus, Magen, Darm), in den Nierenbecken, Ureteren, Blase etc. an. Gelegentlich kann die Schleimhaut nach Abhebung der eingetrockneten Blutkrusten oberflächlich erodirt erscheinen. Auch frisch ergossenes Blut findet sich gelegentlich noch in den Bronchien neben blutigem Schleim, sowie in den Nierenbecken und im Darmcanal. In den Höhlen der serösen Häute, dem Pericard, den Pleuren und Cavum peritonei, sowie in den Gelenkhöhlen finden sich neben kleineren Ecchymosen bisweilen grössere Ergüsse mit rein blutigem Charakter, so dass wir es mit Hämopericardium, Hämothorax, Hämarthros u. s. w. zu thun haben. Ferner begegnen wir parenchymatösen Hämorrhagien, hauptsächlich in der Leber und Nieren; vereinzelt hat man die Nebennieren ganz mit Blut infarcirt gefunden. — Die Milz hat man in einer Anzahl von Fällen, aber keineswegs constant vergrössert gefunden, vereinzelt enthielt dieselbe keilförmige hämorrhagische Infarcte. In den protrahirt und fieberhaft verlaufenden Fällen ist trübe Schwellung der grossen parenchymatösen Drüsen neben Schwellung der

Peyer'schen Plaques und Mesenterialdrüsen beschrieben worden. Desgleichen sind im Knochenmark, auf dem Endocard, der Gefässintima und dem Neurilemm Blutaustritte gesehen worden. Namentlich hat Ponfick ersteres in einem genau untersuchten Fall dieser Krankheit von zahlreichen grösseren und kleineren Hämorrhagien durchsetzt gefunden. Wie auch in den übrigen Organen, fand Hindelang Pigmentinfiltrationen in Lymphdrüsen, welche aus Zerfall der extravasirten Erythrocyten hervorgegangen waren. Das Pigment stellte schollige Massen dar, fand sich unter Anderem auch im interstitiellen Bindegewebe der Leber und bestand, wie Kundel chemisch nachwies, ganz aus Eisenoxydhydrat.

Von anderweitigen Veränderungen constanter Art ist so gut wie nichts bekannt; namentlich fehlt es an genauen Berichten über das Verhalten der Gelenkmembranen und -Höhlen, zumal in denjenigen Fällen, in welchen intra vitam rheumatoide Schmerzen bestanden hatten. Vorzugsweise sind es die Knie- und Fussgelenke, welche bei den mit Gelenkaffectionen verbundenen Formen der Purpura ergriffen werden: vorläufig müssen wir uns mit dieser Thatsache begnügen und weitere Ergebnisse und Belehrungen von den Sectionsbefunden der leichteren Formen der hämorrhagischen Erkrankungen abwarten. Vorläufig basirt unsere Kenntniss über diesen Gegenstand auf der einen Mittheilung eines tödtlichen Falles von »Peliosis rheumatica« aus der Traube'schen Klinik, worin sich die allerdings wichtige Bemerkung findet: nicht wesentlich unterscheiden sich die Befunde von denjenigen beim acuten Gelenkrheumatismus und dem Rheumatismus gonorrhoicus. Das Sectionsprotokoll selbst lautet: »Das rechte Knie vielleicht etwas dicker als das linke. In den äusseren Theilen findet sich wenig Abnormes, dagegen zeigt sich im Innern eine sehr starke, feine, dunkelrothe Injection der Ligamenta cruciata sowie der ganzen Gelenkkapsel neben einer gallertartigen Schwellung derselben, und zwar am stärksten um die Patella. Gelenk- und Semilunarknorpel ohne Abnormität. Die Flüssigkeit im Gelenk sparsam, etwas zähe und dunkler als normal.«

Im Herzen hat man keine constanten Veränderungen gefunden, nicht einmal solche, welche auf die Anämie zu beziehen gewesen wären. Der Klappenapparat war stets intact, in dem einen von mir beschriebenen Fall foudroyanter Purpura fand sich eine minimale Ablagerung feinster Wärzchen am freien Rande der Mitralsegel, wie sie ja so vielfach bei acut verlaufenden Krankheiten aller Art vorkommen. Aber selbst auch diese hat man sonst gänzlich vermisst. In den Herzhöhlen fand sich wenig locker geronnenes Blut.

Auf die Veränderungen, respective die Beschaffenheit des Blutes komme ich noch zurück; hier sei nur kurz erwähnt, dass von einzelnen

Autoren die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herabgesetzt gefunden wurde, eine Angabe, welche noch sicherer Beweise bedarf.

Die Milz und Lymphdrüsen zeigen keine constanten Veränderungen, doch wurde ersteres Organ wiederholt geschwollen und dessen Pulpa von breiiger Consistenz gefunden (Billroth).

Die Nieren sind bisweilen hämorrhagisch entzündet gefunden worden; in den Fällen chronischer Albuminurie sind vereinzelte Infiltrationsherde in der Rinde nachgewiesen worden, denen aber keine weitere pathologische Bedeutung zukommt.

Auf der Netzhaut und Chorioidea sind Blutungen durch den Augenspiegel und post mortem gesehen worden. Desgleichen hat man in einigen Fällen als Ursache beobachteter epileptiformer Anfälle und Lähmungen meningeale und cerebrale Blutungen nachweisen können.

Ueber die Veränderungen der Gefässe im Bereich und der Nähe von Ecchymosen habe ich im Abschnitt »Aetiologie« sehr ausführlich gehandelt und daselbst ganz besonders der Untersuchungen v. Kogerer's, Riehl's und Leloir's gedacht. Hayem erwähnt, dass durch Verklebung von Leucocyten Thrombosen in den feineren Arterien sich gebildet hätten. Andere Autoren fanden amyloïde Entartung der Capillaren in der Nähe von Petechien (? Ref.), Stroganow, dessen Arbeit ich auch schon erwähnte, entdeckte an Aorta, Vena cava und Lebervenen Infiltration der Intima mit rothen Blutkörperchen, welche per diapedesin direct aus dem Lumen der Gefässe in die Intima hinein gelangt zu sein schienen.

Von complicirenden Processen, die den Tod gelegentlich zur Folge hatten, möchte ich erwähnen: grosse Ergüsse in Pleura und Bauchhöhle, Lungeninfarcte, Peritonitis purulenta, croupös-diphtheritische Processe des Dünndarms, Pneumonie, Nekrose des Darms, Perforationsperitonitis, Gangrän des Dickdarms mit Schwellung der Mesenterialdrüsen, Ecchymosen und Geschwüre des Colon descendens.

Von den bacteriologischen Befunden möchte ich an dieser Stelle ausser den im Abschnitt »Aetiologie« beschriebenen noch einige weitere anführen: Tizzoni und Giovannini isolirten in einem zur Section gekommenen Falle von Purpura haemorrhagica, der sich secundär zu einer Impetigo contagiosa gesellt hatte, einen Bacillus, den Bacillus haemorrhagicus velenosus. Dieser fand sich in den mit Impetigopusteln besetzten hämorrhagischen Stellen der Haut neben dem Staphylococcus pyogenes aureus, ausserdem in der Leber und im Venenblut, nicht aber in der Milz und den Nieren. In den rein hämorrhagischen Herden der Haut war ebenso wie in den Nieren wieder der Staphylococcus vorhanden. Der Bacillus haemorrhagicus velenosus ist unbeweglich, 0·2—0·4 μ breit, 0·7—1·3 μ lang, färbt sich gut mit Anilinfarben, aber nicht nach Gram.

Sporenbildung ist nicht beobachtet, dagegen eine gewisse Resistenz gegen Austrocknung. Colonien zeigen unregelmässige Umrisse, die an gekräuselte Haarflechten erinnern, und werden nicht verflüssigt.

Im Stiche zeigen sie körniges Wachsthum und auf Agar ein ähnliches Wachsthum wie auf Gelatine. An älteren Culturen ist ein scharfer Geruch wahrnehmbar. Auf Kartoffeln sieht man ein nur oberflächliches Wachsthum undeutlicher Art mit dunkelgelber Verfärbung der Impfstelle. Bei Züchtung in Bouillon entsteht mässige Trübung, später schleimige. Der Bacillus ist pathogen für Hunde, Kaninchen, Meerschweinchen, nicht für Tauben und Mäuse. Die Bacillen vermehren sich nur örtlich mit Oedembildung, sie verursachen aber Fieber, hämorrhagische Nierenentzündung, Erbrechen, blutigen Durchfall, Hauthämorrhagien. Bei der Section der inficirten Thiere findet sich noch bei normalem Verhalten der Milz Coagulationsnekrose der Leber und Nierenepithelien und Ungerinnbarkeit des Blutes. Bei 70° sterilisirte Culturen erzeugen Albuminurie, wiederholte Injection solcher Culturen immunisirt gegen nachfolgende Infection.

Kolb (Arbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte, Band VII, 1891) untersuchte im kaiserlichen Gesundheitsamte fünf Fälle von echter idiopathischer Blutfleckenkrankheit bacteriologisch; darunter waren drei Fälle von Purpura fulminans, die bei kurzer Krankheitsdauer tödtlich endeten, die beiden anderen Fälle gingen in Genesung aus. Die mikroskopische Untersuchung, die Cultivirung und die Verimpfung des vom lebenden Purpurakranken entnommenen Blutes auf Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen, Tauben, hatten kein Ergebniss. Von Erfolg war die bacteriologische Untersuchung der Purpuraleichen. Untersucht wurden *a)* Herzblut und Blut aus der Pfortader, *b)* einige mit charakteristischen Blutaustritten versehene Hautstückchen, *c)* Stückchen von hämorrhagischen Partien aus der Lunge, *d)* der Leber, *e)* aus der Milz, *f)* aus den Nieren, *g)* aus hämorrhagischen Darmabschnitten, *h)* Lymphdrüsen aus der Brust- und Bauchhöhle. In den Schnittpräparaten der gehärteten Leber, Milz, Nieren, hämorrhagischen Hautstückchen fand sich nach Färbung mit Methylenblau und nach dem Gram-Weigert'schen Verfahren durchwegs ein mässig grosser, durchschnittlich 1—2 μ langer und 0·8 μ breiter, mit abgerundeten Enden versehener Bacillus. Besonders zahlreich traf man die Bacillen in der Milz an, theils in den kleinen Blut- und Lymphgefässen sich zu grösseren Haufen ordnend, theils auch im interstitiellen Gewebe, jedoch hier nicht so zahlreich wie in den Gefässen, sondern mehr von einander getrennt liegend; ab und zu begegnete man längeren Scheinfäden, entstanden durch Aneinanderlagerung der Einzelindividuen. Meist hingen zwei Stäbchen der Länge nach zusammen (Diplobacillen). In den Nieren waren die Bacillen

meist in den Glomerulis, jedoch hier nicht so zahlreich wie in der Milz; desgleichen gelang der Nachweis des Bacillus in Schnitten aus der Leber, aus der mit Blutflecken durchsetzten Haut, wo man bis in die unterste Zellschicht der Lederhaut zerstreut liegende Bacillen vorfand. Besonders lehrreiche Bilder lieferten Schnitte durch hämorrhagische Drüsen. Auch in den frischen Sectionsorganen gelang der Nachweis der gleichen Bakterienart. Der Bacillus haemorrhagicus Kolb gedeiht auf Gelatine. Die ausgewachsenen Colonien sind rundlich, aber mit vielen Einschnürungen und kleinen Zacken versehen; im Innern sieht man feine Furchungen; gegen den Rand tritt ein mehr körniges Aussehen in den Vordergrund. Im Stich bilden sich nach einigen Tagen theils einzelstehende, theils zusammenhängende Colonien mit einer oberflächlichen flachen, hyalinen Ausbreitung in gezackten Rändern. Im Impfstich kommt es entlang desselben zu einer dünnen, mit gebuchteten und gezackten Rändern versehenen blattartigen Ausbreitung von weisslichblauer Farbe und porzellanglasähnlicher Durchsichtigkeit. Wie in der Gelatinestichcultur wächst der Kolb'sche Bacillus auf Agar und etwas langsamer auf Blutserum. Auf der Kartoffelcultur sieht man einen weissen, feuchtglänzenden Streifen längs des Impfstiches. Von Bouillonculturen ist die schwach alkalische das Nährmedium. Schon am ersten Tage wird die Lösung allgemein wolkig getrübt. Beim Fortschreiten des Wachsthums sinken die Bakterien zu Boden. In der Reincultur stellt der Bacillus ein kurzes, ovales, etwas plumpes, mit abgerundeten Enden versehenes Stäbchen dar; meist liegen zwei Individuen beisammen. Seine Länge beträgt 0·8—1·5 μ. Die oft zu beobachtenden Scheinfäden können in Reinculturen eine Länge bis zu 30 μ annehmen. Der Bacillus hat keine Eigenbewegung und ist facultativ aërob.

Der Kolb'sche Bacillus ist deletär für Mäuse; empfänglich sind dafür Kaninchen und Tauben, hingegen selten oder gar nicht empfänglich Meerschweinchen, unempfänglich sind Tauben. Bei den empfänglichen Thieren entspricht das Krankheitsbild der menschlichen Purpura haemorrhagica. Auch mit den bakterienfrei gemachten Culturen können bei den Kaninchen die charakteristischen Blutflecken hervorgerufen werden; Mäuse können dadurch getödtet werden.

Specielle Symptomatologie.

Im Mittelpunkt der Erkrankung und nach aussen hin das am meisten hervorstechende und charakteristische Symptom bildend, stehen die hämorrhagischen Flecke, welche sich auf ganz normaler Haut und ohne jede entzündliche Concurrenz bilden. Auch von vorangegangener Hyperämie

der befallenen Häute ist keine Rede, so dass wir ohne Beschränkung sagen können, dass sich die Hämorrhagien lediglich aus inneren Ursachen, als Aeusserung der sogenannten hämorrhagischen Diathese herausbilden. Wenn auch die In- und Extensität der hämorrhagischen Efflorescenzen kein directer Gradmesser für die Schwere der Erkrankung ist, so zeigt doch die Beobachtung, dass die kleinen, vereinzelt stehenden und schnell vergehenden Petechien den leichteren, die grossen, ausgebreiteten und sehr verbreiteten Sugillationen, welche einen protrahirten Verlauf durchmachen und zu wiederholten Recidiven neigen, mehr den schwereren Formen der Krankheit angehören. Dass dabei alle Uebergänge von den leichtesten bis zu den schwersten Hautaffectionen vorkommen, bei denen der Körper wie mit einem in Blut getauchten Maurerpinsel bespritzt aussieht, respective mit handtellergrossen, violett bis schwarz aussehenden Extravasaten bedeckt ist, die kaum einzelne grössere Stellen frei lassen, dass ferner auch tief sitzende, ja in die Musculatur hineinreichende, flächenartig ausgedehnte Hämatome vorkommen, über welchen die Haut durch die bekannten Veränderungen des extravasirten Blutfarbstoffes die Farben des Regenbogens darbietet, ja endlich, dass streifen- und striemenartige, namentlich in den Kniebeugen gelegene und den gleichen Affectionen beim Scorbut täuschend ähnliche »Vibices« auftreten, welche alle Schattirungen von Dunkelblau bis Grüngelb durchmachen, ist gelegentlich gestreift und erwähnt. Es erübrigt noch, einen Blick zu werfen auf das Verhältniss der hämorrhagischen Efflorescenzen zu den Complicationen, namentlich den Gelenkaffectionen und den gastrischen Zuständen.

Das Aussehen der Purpuraflecken unterscheidet sich in den complicirteren Formen in nichts von der gewöhnlichen Purpura. Zuweilen beginnt die Eruption mit dem Aufschiessen der typischen Urticariaquaddeln, die sich allmälig mit einem hämorrhagischen Inhalte füllen, der alsdann in der von der gewöhnlichen Urticaria her bekannten Weise eintrocknet, worauf die Pusteln zusammenfallen und, ohne Residuen zu hinterlassen, verschwinden. Bei sorgfältiger Nachforschung bekommt man zuweilen heraus, dass solche Individuen schon in früheren Jahren, lange vor dem Auftreten der Purpura, gelegentlich an Urticaria gelitten hatten. Zuweilen geht der Entwicklung der Petechien auch die Bildung diffuser Erytheme voraus, in deren Bereich gelegentlich auch Miliariabläschen aufschiessen.

Die Veränderungen, welche der Blutfarbstoff in den hämorrhagischen Eruptionen der Haut durchmacht, entspricht den allgemein bekannten Verhältnissen; dadurch jedoch, dass es sich unter Anderem um gewaltige Sugillationen von enormer Ausdehnung und ganz verschiedenem Alter handelt, bekommt man bisweilen äusserst frappante Bilder zu sehen,

welche den Unerfahrenen allerdings in grosse Verlegenheit versetzen können, namentlich wenn zu den früheren, alle Nuancen des veränderten Blutroth darbietenden Farbenmodificationen nun noch ganz frische, eben entstandene Blutungen hinzutreten. Pigment hinterlassen dieselben bei der Resorption für das blasse Auge nur in denjenigen Fällen, in welchen es sich um massenhafte Blutaustritte handelt, jedoch verschwindet auch dieses nach einiger Zeit, so dass nach Wochen und Monaten keine Residuen mehr auf die Processe hinweisen, welche sich ihrer Zeit hier abgespielt haben. Anders liegen die Verhältnisse für die mikroskopische Untersuchung; das im Rete Malpighi abgelagerte und angehäufte Pigment bleibt hier lange deponirt, so dass wir noch Monate, ja selbst Jahre nach abgelaufener Krankheit zu erkennen vermögen, dass hier die Haut einst der Schauplatz eines erheblicheren Blutergusses war.

Neben den kleinen Hämorrhagien trifft man nicht selten auf anderweitige Formen von tiefer liegenden Blutungen in den äusseren Bedeckungen, harte, bläuliche, wenig verschiebliche Sugillationen und Infiltrate zwischen dem Periost und der äussern Haut (z. B. an Tibia, Schädeldach), oder auch an Stellen, an welchen keine Knochen in der Tiefe liegen, sogenanntes Erythema nodosum. Diese grösseren und kleineren blutigen Infiltrationen, über welchen ebenfalls die Haut bläulich verfärbt und wenig verschieblich zu sein pflegt, finden sich vorzugsweise an Stellen, wo ein äusserer Druck längere Zeit eingewirkt hat. Man findet sie gelegentlich im Verlauf der Purpura, mit und ohne Gelenkaffectionen, ohne dass dadurch auf den Verlauf des Krankheitsbildes die geringste Modification ausgeübt würde.

Was den Sitz der Petechien anbelangt, so werden bei Weitem am häufigsten die Unterschenkel, namentlich die Gegend der Malleolen und die Kniegelenke befallen; demnächst der Bauch, der Rücken und die oberen Extremitäten; am seltensten das Gesicht (hier am ehesten noch die Augenlider) und die Schleimhaut des Mundes.

Bei dieser Gelegenheit kann ich nicht unterlassen zu erwähnen, dass bei der unzweifelhaft einfachen Purpura das Zahnfleisch gelegentlich ganz erheblich afficirt wird, während bekanntlich Scorbutfälle ohne Erkrankung des Zahnfleisches vorkommen können. Es wäre sehr oberflächlich geurtheilt, hieraus den Schluss zu ziehen, letztere seien leichte Scorbut-, erstere schwere Purpurafälle. Ich muss hier auf die Beschreibung des Scorbuts verweisen und kann an dieser Stelle nur die Thatsache anführen, dass im Verlauf der Purpura gelegentlich Zahnfleischblutungen vorkommen, die auch zu schweren Affectionen das Zahnfleisches mit Fötor führen, ohne aber dass dabei jene schwammige Beschaffenheit und ulceröser Zerfall des Zahnfleisches mit Lockerung der Zähne jemals vorkommt wie beim Scorbut.

Die Zahl der aufeinander folgenden hämorrhagischen Eruptionen der Haut schwankt in weiten Grenzen, von einer bis zu 20 Attaquen; als Durchschnittsziffer finden wir die Zahl 4 angegeben.

Das zeitliche Verhältniss des Auftretens der Hautblutungen zu den übrigen Krankheitserscheinungen ist ein sehr wechselndes; gewöhnlich allerdings bilden die ersteren das primäre Symptom. Bei Kindern scheint nach den Ausführungen v. Dusch's sich davon eine Abweichung geltend zu machen insofern, als sich häufiger Anfälle heftiger Darmerscheinungen ohne gleichzeitigen Ausbruch von Flecken finden als umgekehrt, während dies weniger deutlich bei den Gelenkaffectionen ausgeprägt ist, namentlich dann, wenn ein entzündlicher Erguss in einem oder mehreren Gelenken vorhanden ist, welcher vermöge seines langen Bestehens das Auftreten und Verschwinden mehrerer Generationen von Purpuraflecken überdauern kann.

Ein solcher nachweisbarer Erguss in ein oder das andere Gelenk ist bei Kindern etwas seltener als bei Erwachsenen, bei denen er etwa in 50 % der Fälle auftritt; auf Oedeme in der Umgebung der befallenen Gelenke trifft man hauptsächlich bei erwachsenen Individuen.

Der Erguss pflegt selten stark zu sein, wird niemals purulent und hinterlässt keine Bewegungsanomalien. Den sichtbaren Schwellungen pflegen fast in allen Fällen spontane Gelenkschmerzen oder Empfindlichkeit beim Druck und bei Bewegungen vorauszugehen. Hauptsächlich sind die Gelenke der unteren Extremitäten, Fuss- und Kniegelenke, ergriffen, dann folgen die Handgelenke. Die Differentialdiagnose zwischen der Purpura rheumatica und gonorrhoica kann unter Umständen schwierig sein, namentlich wenn der Patient das Bestehen einer vorangegangenen Gonorrhoe in Abrede stellt. Die Prognose bei ersterer pflegt günstig zu sein. — Von dem typischen acuten Gelenkrheumatismus unterscheidet sich die Peliosis rheumatica ausser durch das gesammte Krankheitsbild, den differenten Fieberverlauf, vorzugsweise durch das Fehlen der Neigung zu profusen Schweissen, ferner der endocardialen, respective pericardialen Betheiligung und endlich dadurch, dass ganz überwiegend häufig die Gelenkerscheinungen viel milder auftreten als bei jenem, wiewohl dies als ein constantes, unumstössliches Dogma nicht bezeichnet werden darf.

Das ursächliche Verhältniss der Gelenkaffectionen zu den hämorrhagischen Erkrankungen erscheint, abgesehen von den Gelenkblutungen, keineswegs ganz klar und wird nur durch die Erwägung einigermassen verständlich, dass die hämorrhagische Diathese sich mit einiger Vorliebe auch auf den serösen Häuten etablirt und man aus Analogie mit anderen Gelenkaffectionen weiss, dass jene in einem gewissen Verhältniss zu den Gelenken stehen und beide häufig gleichzeitig erkranken.

Ob hiebei der von Scheby-Buch hervorgehobene und betonte Umstand, dass sowohl bei der einfachen und hämorrhagischen Purpura, wie bei dem Scorbut und dem Erythema nodosum vorzugsweise und am intensivsten die Knie- und Fussgelenke befallen werden, darauf zu beziehen ist, dass bei der nun einmal vorhandenen Disposition besonders diejenigen Gelenke erkranken, welche die Last des Körpers zu tragen haben und deshalb vorzugsweise exponirt sind, lasse ich dahingestellt.

Ich glaube, wir werden vorzugsweise auf die anatomische Identität der Gelenkhöhlen mit den Serosen recurriren und uns mit der Annahme von Blutungen in dieselbe unter dem Einflusse der hämorrhagischen Diathese begnügen müssen.

Von den Darmerscheinungen sind für die schwereren und complicirteren Formen der Krankheit die quälenden Koliken die charakteristischsten. Dieselben ähneln den bei der chronischen Bleivergiftung auftretenden am meisten. Der Sitz des Schmerzes wird von den Kranken in die Nabelgegend verlegt, von wo er nach verschiedenen Gegenden hin ausstrahlt. Obgleich wiederholt bei den Obductionen hämorrhagische Infiltrationen des Darmes mit Geschwürsbildung an den verschiedensten Stellen desselben gefunden worden sind, räth v. Dusch doch zur Vorsicht bei der Beurtheilung der Angaben seitens der Kranken: »es bestand Blutbrechen oder es erfolgte theerartiger blutiger Stuhl.« Er ist der Meinung, dass ein derartiges Vorkommen nichts beweise, namentlich nichts dafür, dass der Sitz der Blutung wirklich innerhalb des Darmcanals gewesen; man müsse daran denken, dass namentlich bei kleineren Kindern, bei benommenen Kranken, in Rückenlage, im Schlafe, Blut aus der Nase in ziemlich beträchtlicher Menge unbemerkt in den Magen herabgeflossen und per anum entleert worden sein könne. Ich kann den Eindruck nicht unterdrücken, dass diese Erklärung etwas ungemein Gesuchtes und Gekünsteltes an sich habe, und zweifle nicht daran, dass in den Fällen heftiger Koliken wirkliche Enterorrhagien stattgefunden haben, eine Ansicht, welche noch durch die Thatsache fester begründet wird, dass die Koliken bisweilen nach reichlicheren Blutungen aus dem Darm an Lebhaftigkeit abgenommen haben.

Ueber die febrilen Erscheinungen, welche entweder den Blutungen vorangehen oder auch erst im Verlaufe derselben auftreten, übrigens auch nicht selten gänzlich fehlen, wissen wir noch nichts Genaueres, werden auch erst dann eine exactere Einsicht in diese Verhältnisse gewinnen, wenn wir eine festere Basis für die Aetiologie der Krankheit gewonnen haben werden. Erwähnenswerth erscheint mir die Thatsache, welche ich oft wiederholt habe constatiren können, dass selbst sehr hohe Temperaturen (gegen 40° C.) auch durch äusserst profuse Blutungen aus inneren Organen (Nieren, Lungen, Darm) nicht

im Geringsten beeinflusst wurden. In einem von Kaltenbach beobachteten Falle bestand längere Zeit hindurch ein intermittirendes Fieber mit Temperaturen bis 39·0° und lytischer Defervescenz. Der Fall war aber auch nicht ganz rein. Plötzliches Auftreten hoher Temperaturen ist stets verdächtig und weist auf das Bestehen irgend einer Complication hin.

Blutungen aus inneren Organen sind im Ganzen selten; abgesehen von dem ebenfalls seltenen Nasenbluten kommen bisweilen Hämaturien als Ausdruck einer frischen hämorrhagischen Nephritis vor; sehr spärlicher, blutige Cylinder neben unveränderten und ausgelaugten rothen Blutkörpern enthaltender Urin sichert die Diagnose. Der Eiweissgehalt ist dabei stets ein sehr hoher. Ausser der hämorrhagischen Form der Nephritis kommt auch während des Verlaufes und im unmittelbaren Anschluss an die Krankheit eine Nephritis mit viel Eiweiss ohne hämorrhagische Bestandtheile vor, die sich häufiger zurückbildet, in ganz seltenen Fällen aber unter Oedemen zur Urämie und zum Exitus letalis führen kann. Bisweilen tritt die Albuminurie aber auch erst Monate nach dem Ablauf jedes Symptoms der Purpura auf, wenn schon Niemand mehr daran denkt, dass diese Krankheit einmal bestanden hat. Diese Form der Albuminurie, welche ohne jede Ausscheidung corpusculärer Elemente verläuft, ist äusserst hartnäckig, und es ist mehr als zweifelhaft, ob dieselbe überhaupt einer vollständigen Rückbildung zugänglich ist.

Lungenblutungen kommen bei sorgfältigem Ausschluss aller derjenigen Fälle, in welchen ein auf Phthisis verdächtiger Lungenbefund vorlag, fast kaum vor. Liegt die sichere Angabe »blutiger Sputa« vor, so hat man in erster Reihe immer an die Provenienz des Blutes aus den Bronchien zu denken.

Von sonstigen, aber auch seltenen Blutungen möchte ich noch die Retinalblutungen erwähnen, die auch vereinzelt vorkommen und fast niemals ihrer Kleinheit und ihres wenig centralen Sitzes wegen zu Sehstörungen führen, sowie die in vereinzelten Fällen beobachteten epileptiformen Anfälle und Lähmungen als Folge von meningealen und cerebralen Hämorrhagien.

Ueber die Beschaffenheit der Milz lässt sich ebenfalls nur wenig sagen; bestimmt hat man in einzelnen Fällen deutliche Intumescenz des Organs nachweisen können, wobei dasselbe mit grösster Sicherheit als mehr oder weniger weicher Tumor ein bis zwei Querfinger breit unterhalb des Rippenbogens nachweisbar war; in anderen Fällen fehlte jede Anschwellung während der ganzen Dauer der Erkrankung, selbst in einem Fall von foudroyant verlaufender Form der schwersten hämorrhagischen Purpura.

Wir kommen schliesslich zu der Beschaffenheit des Blutes. Ich recurrire hier vorzugsweise auf die reinen Formen der Affection und auf die Periode der Akme, wobei ich alle diejenigen durch länger bestehende

Anämie heruntergekommenen Fälle ausser Betracht lasse, in denen die Kranken durch die lange bestehende Blutarmuth die Erscheinungen der Oligocythämie und der Leukocytose darboten.

In reinen Fällen der hämorrhagischen Purpura haben die meisten Autoren geringfügige Abnahme der rothen und Vermehrung der weissen Blutkörperchen gefunden. Ajello fand Herabsetzung der rothen bis auf 2·5—3 Millionen bei specifischem Gewicht des Blutes von 1043. Dabei sollen die Erythrocyten eine besonders schnelle Regeneration und morphologisch keine besonderen Abweichungen darbieten, nur Spietschka fand bei protrahirten Blutungen kernhaltige rothe Blutzellen mit polychromatophilem Protoplasma. Er stellte bei zwei Fällen von Purpura haemorrhagica fortlaufende Blutuntersuchungen mit Zählung der Blutkörper, Bestimmung des Hämoglobingehalts und Färbung von Dauerpräparaten mit Gentianaviolett und Aurantia an. Während die Zahl der Blutkörperchen und des Hämoglobingehalts in dem einen Fall constant blieb, in dem andern nur vorübergehende Schwankungen ergab, zeigte in beiden Fällen nach jeder stärkeren Blutung ein auffallend grosser Theil der rothen Blutkörper deutliche Kernfärbung. Indem Spietschka diese kernhaltigen Blutkörper als Jugendzustände auffasst, sieht er ihr Auftreten als Zeichen einer stark gesteigerten Regeneration des Blutes an.

Bei einem Kinde, welches nach Purpura haemorrhagica in äusserster Anämie starb, fand Billings im Blut nur 5—700.000 rothe, 4000 weisse Blutkörper, 17% Hämoglobin. 75—80% der Leukocyten zeigten kleine mononucleäre Formen; keine Poikilocytose, keine kernhaltigen rothen Blutkörper. Der Blutbefund ähnelt durch das Fehlen der Zeichen von Blutregeneration derjenigen der perniciösen Anämie.

Der Hämoglobingehalt ist nach meinen eigenen zahlreichen Untersuchungen häufig stärker verrringert, als der Abnahme und der absoluten Zahl der rothen Blutkörperchen entspricht.

Silbermann fand in einem Fall von Henoch'scher Purpura die meisten rothen Blutkörperchen normal, einige wenige schwach hämoglobinhaltig, einige andere ganz ungefärbt (Schatten), die Leukocyten zahlreich und schnell zerfliesslich, die Blutplättchen stark vermehrt. Um bei den ihrer Form nach intacten rothen Blutzellen etwaige functionelle Schädigungen feststellen zu können, wurden dieselben nach der Methode von Maragliano auf ihr Verhalten: 1. bei Paraffinverschluss, 2. bei Erhitzung, 3. bei Compression, 4. bei Vermischung mit 0·6% Kochsalzlösung geprüft. Das Resultat dieser Untersuchung war folgendes: In dem unter Paraffinverschluss untersuchten frischen Blut sieht man mit wenigen Ausnahmen normale Erythrocyten und auffallend viel Leukocyten. Zwei Stunden später bemerkt man in demselben Blutpräparat zahlreiche Schatten, viele schwach gefärbte rothe Scheiben und wenige Mikrocyten;

die weissen Blutkörperchen sind zum grössten Theile zerfallen, an ihrer Stelle findet man körnige grauweisse Haufen. Fünf Stunden nach Anfertigung der unter Paraffinverschluss hergestellten Blutpräparate sieht man nur noch wenige Blutkörperchen, das Gros derselben ist völlig zerfallen. In frischem unverdünntem Blut des Patienten zerfallen bei leichterem, mit einer Präparirnadel auf das Deckglas ausgeübten Druck die rothen Scheiben in Fragmente; dasselbe erfolgt bei Erhitzung des Blutes auf 30° C.; in 0·6%iger Kochsalzlösung entfärbt sich ein grosser Theil der rothen Scheiben augenblicklich, auch die weissen Blutkörperchen zerfallen hier sehr rasch und bilden glasige Klumpen. Ganz im Gegensatz zu den eben mitgetheilten, während der Krankheitstage gewonnenen Blutuntersuchungen stehen diejenigen Befunde, welche zur Zeit, wo der Knabe sich völlig wohl befand, erhoben wurden. Hier sah man im Blut weder Schatten, noch auffallend viel Leukocyten, noch stark vermehrte Blutplättchen; unter den vorher genannten Einflüssen zeigten die rothen Scheiben eine durchaus normale Resistenz, d. h. sie entfärbten sich weder zahlreich, noch rasch, noch gingen sie vielfach in Trümmer.

Ich selbst habe viele Jahre hindurch das Blut der von den verschiedensten Formen der Purpura ergriffenen Kranken aufs Genaueste untersucht und dabei durchaus nicht eindeutige Resultate erhalten. Während dasselbe in vielen Fällen kaum irgend welche Abweichungen von der Norm erkennen liess, waren in vielen anderen die Erscheinungen der Anämie deutlich erkennbar. Darin sehe ich allein das Wesen der Blutveränderung bei dieser Affection, wo die letztere überhaupt erkennbar ist. Mikrocytose, Poikilocytose, auffallend viele Pessarienformen, unverhältnissmässig starke Abnahme des Hämoglobingehalts, vermehrte Blutplättchen und dementsprechend zahlreiche Cylinderbildung im Blut — sind die hauptsächlichsten Veränderungen, welche ich wahrgenommen habe. Zunahme der Leukocyten, leichte Zerfliesslichkeit derselben und Auftreten vereinzelter kernhaltiger rother Blutkörper kommen gelegentlich, aber durchaus nicht constant vor. Ueberdies ist die Zahl der Leukocyten ausserordentlich schnellem Wechsel unterworfen. Die vielen Pessarienformen, die sich ziemlich häufig finden, und die sich an Präparaten, die mit Eosin gefärbt sind, besonders schön markiren, sind nur ein Zeichen des dürftigen Hämoglobingehalts der Erythrocyten, woher es denn auch nicht auffallen kann, dass trotz fast normaler Zahlen der letzteren der Hämoglobingehalt erheblich vermindert ist.

Behandlung.

Prophylaxe. Bei dem spontanen Auftreten der Blutfleckenkrankheit kann von einer Prophylaxe nicht die Rede sein. Die Häufigkeit der

Recidive gibt die Mahnung, dass diejenigen, welche die Krankheit durchgemacht haben, sich geraume Zeit vor äusseren Schädlichkeiten, namentlich Erkältungen, hüten sollen. Gute Erfolge werden von Ortsveränderungen berichtet.

Allgemeine Behandlung. Der Kranke muss, auch wenn er nicht fiebert, möglichst lange im Bette gehalten werden. Je länger seine Consequenz nach dieser Richtung hin ausreicht, um so sicherer ist er vor Recidiven geschützt. Er ist anzuweisen, sich möglichst wenig zu bewegen. Je mehr Fälle dieser Krankheit ich beobachtet habe, desto intensiver bin ich von dem grossen Nutzen der Bettruhe überzeugt worden. Es ist dringend nothwendig, den Kranken ebenfalls von der Nothwendigkeit dieser Massregel zu überzeugen, so dass er aus eigenster Ueberzeugung, und nicht nur, um seinem Arzt den Willen zu thun, sich mit dieser, oft sehr lästigen Massnahme einverstanden erklärt. Die Umgebung hat dafür Sorge zu tragen, dass derselbe sich nicht stösst oder sonst verletzt. Das Bett ist sorgfältig dafür herzurichten. Zu verhüten ist die Faltenbildung im Bettlaken. Die Bedeckung soll leicht sein. Das Krankenzimmer ist kühl zu halten. Geistige Anstrengung und psychische Aufregung sind streng zu vermeiden.

Die Ernährung muss bland sein. Alle Speisen müssen kühl sein. Zu untersagen sind Kaffee, starker Thee und Spirituosen. Nur bei Collapserscheinungen darf von dem letzteren Verbote abgegangen werden. Von den Nahrungsmitteln kommt am meisten Milch und Somatose (von den Beyer'schen Farbenfabriken in Elberfeld hergestellt), in Milch gelöst und dargereicht in Frage. Als Anleitung zur Bereitung einer geeigneten und abwechslungsreichen Krankenkost kann ich nur das ausgezeichnete Buch der genialen Frau Hedwig Heyl, »Die Krankenkost«, Habel, Berlin 1889, aufs Wärmste empfehlen.

Wichtig ist die Ueberwachung des Stuhlganges wegen etwaiger Blutabgänge. Bei Verstopfungen dürfen nur milde Abführmittel (Ricinus, Tamarinden, Rheum) oder Klystiere in Anwendung gelangen.

Specielle Behandlung. Auf die Autorität Werlhof's hin wird auch heute viel Acidum sulfuricum in Form des Haller'schen Sauer (Elixir acidum Halleri) gegeben, welches Werlhof als Specificum ansah. Weiterhin empfiehlt er bei der Blutfleckenkrankheit Decoctum corticis chinae (8—10: 200, zweistündlich 1 Esslöffel). Aus der Pathologie der Krankheit ist ferner die Verordnung des Secale cornutum, des Plumbum aceticum, des Oleum Terebinthinae, des Liquor ferri sesquichlorati abgeleitet. In sehr hartnäckigen, häufig recidivirenden Fällen habe ich vom Arsen, in Form der Fowler'schen Lösung, recht gute Erfolge gesehen, namentlich in Verbindung mit kohlensäure- oder kochsalzreichen warmen Bädern. Ich kann diese Medication warm empfehlen, namentlich in solchen

Fällen, in denen alle übrigen angewendeten Mittel ohne Erfolg geblieben sind.

Henoch hat sich das Secale in folgender Form bewährt:

Rp. Extract. Secal. cornut. 2·5,
Aqu. destill. 150.
M. D. S. 3stündlich 1 Kinderlöffel (bei Erwachsenen 1 Esslöffel) einzunehmen.

Der Liquor ferri sesquichlorati ist dreimal täglich zu 1—5 Tropfen in Haferschleim zu geben.

Erfolgreich war die folgende Medication:

Extr. Hydrast. canadens. 20—30 Tr. 2—3stündlich.

Bei Peliosis rheumatica ist die Anwendung von Salicylsäure und Antipyrin zu versuchen.

Rp. Solut. natr. salicyl. (8 : 200). M. D. S. 2—3stündlich 1 Esslöffel.

Antipyrin wird in Pulverform dreimal täglich zu 0·3—0·5 oder in Lösung gereicht.

Bei Nasenblutungen ist Rückenlage mit niedrigem Kopfe, Anwendung von Kälte in den Nacken, Liquor ferri sesquichlorati zu versuchen. Auch Aufziehen von kaltem Wasser, zu welchem man einige Tropfen des genannten Eisensalzes hinzufügt, wirkt oft blutstillend. In Frage kommt ausserdem die Tamponade. Magen- und Darmblutungen sind durch Eispillen, Opium, Eisbeutel zu bekämpfen; Nierenblutungen eventuell durch Tannin, Plumbum aceticum oder Liquor ferri.

Bei Collapserscheinungen sind Analeptica und Excitantien (Wein, Kaffee mit Cognac, Champagner, Kampher, Aether) energisch anzuwenden. Auch Application von Wärme (Wärmeflaschen, heisse Sandsäcke) ist nothwendig. Zu denken wäre auch an die Infusion von physiologischen Kochsalzlösungen.

Während der Reconvalescenz ist roborirende Kost zu geben. Es empfiehlt sich ferner Landaufenthalt, See- oder Gebirgsluft. Von Arzneimitteln kommt das Eisen in Frage. Der Urin ist fortgesetzt auch noch lange nach Ablauf der eigentlichen Krankheit zu überwachen, da nicht ganz selten in unmittelbarem Anschluss oder nach längerem Ablauf (von Wochen und Monaten) Albuminurie auftritt. Zuweilen verliert sich dieselbe bei roborirender Diät und warmen Bädern; in anderen Fällen bleibt sie bestehen und geht in eine chronische Nephritis über. Ueber die Behandlung dieser vergleiche die einschlägigen Capitel; jedoch sei die eine Bemerkung hier hinzugefügt, dass ich auch in solchen Fällen bei allerdings gut genährten und kräftigen Individuen günstige Erfolge von kalten Seebädern (namentlich in der Nordsee) gesehen habe.

Literatur.

Vollständige Angaben über die ältere Literatur finden sich unter Anderen in:

Hoffmann, Lehrbuch der constitutionellen Krankheiten. Stuttgart 1893. Enke.

Immermann, Ziemssen's Sammelwerk. Leipzig 1879. Vogel.

Henoch, Vorlesungen über Kinderkrankheiten. 11. Auflage.

Von neueren Arbeiten erwähne ich:

Maragliano, Ueber die Resistenz der rothen Blutkörper. Berliner klinische Wochenschrift. 1887.

Green, Clinical remarks on Purpura. Med. Times and Gaz. 1883.

du Castel, Des diverses espèces de Purpura. Thèse. Paris 1883.

Mackenzie, On the nature of Purpura. Brit. med. Journ. 1883.

Ed. Krauss, Ueber Purpura. Inaug.-Diss. Heidelberg 1883.

v. Dusch, Ueber Purpura. Deutsche medicinische Wochenschrift. 1889.

O. Silbermann, Klinische und experimentelle Beobachtung über Purpura. Festschrift für Henoch.

v. Dusch und Hoche, Die Henoch'sche Purpura; ibid.

v. Kogerer, Zur Entstehung der Hauthämorrhagien. Zeitschrift für klinische Medicin. Bd. X.

Leloir, Contribution à l'étude des Purpures. Ann. de Dermat. et de Syphiligraph. 1884.

Ceci, Archiv für experimentelle Pathologie. Bd. XIII.

Reher, ibid. Bd. XIX.

Petrone, Rivista Clinica. 1887.

Demme, Fortschritte der Medicin. 1888.

Le Gendre-Gimard, L'union méd. 1888.

Simon-Legrain, Rev. méd. de l'Est. 1889.

Jones, Med. Press and Circular. 1889.

Letzerich, Ueber Purpura haem. Monographie. Leipzig 1889. Vogel.

Letzerich, Zeitschrift für klinische Medicin. Bd. XVIII.

Tizzoni und Giovannini, Ziegler's Beiträge. Bd. VI.

M. Litten, Charité-Annalen. III. Jahrgang, 1878.

M. Litten, Zeitschrift für klinische Medicin. Bd. II.

M. Litten, Dermatologische Zeitschrift von Lassar. Bd. I, Heft 4 und 6.

M. Litten, Deutsche medicinische Wochenschrift. 1896.

Bristowe, The med. Times. 1885.

Hirschsprung, Hospitals Tidende. 1886.

Scheby-Buch, Deutsches Archiv für klinische Medicin. Bd. XIV.

Mathieu, Arch. génér. de méd. Sept. 1883.

Gimard, Arch. génér. de méd. 1883.

Stroganow, Virch. Archiv. Bd. LXIII.

Hayem, Revue scientifique. 1883.

Jardet, Progrès méd. 1884.

Kretschy, Wiener medicinische Presse. 1878.

Arragon, Arch. de Phys. 3. S., II, 7, pag. 352.

v. Recklinghausen, Handbuch der allgemeinen Pathologie. 1883.

H. Neumann, Archiv für Kinderheilkunde. Bd. XII und XIII.

Lockwood, New York Record. 1890.

Spietschka, Archiv für Dermatologie. 1890.

Billings, Johns Hopkins Hosp. Bullet. May 1893.
Lebreton, Mercredi méd. 1893.
Bobrizki, Russkaja Medizina. 1889, N. 16.
Grósz, Archiv für Kinderheilkunde. Bd. XVIII.
Steffen, Jahrbuch für Kinderheilkunde. 37, I.
Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Berlin. Hirschwald 1896.
Ajello Salvatore, Rif. med. 1894.
Albertoni, Policlinico. 1895.
Babes, Deutsche medicinische Wochenschrift. 1893.
Barlow, Med.-Chir. Transact. London 1883 und Centralblatt für innere Medicin. 1895.
Bouchut, Gaz. des hôp. 1878.
Denys, Centralblatt für allgemeine Pathologie. 1893.
Marfan, La maladie de Werlhof. Médec. mod. 1895.
Ralfe, The Lancet. 1877.
Reinert, Münchner medicinische Wochenschrift. 1895.
Uskow, Centralblatt für die medicinische Wissenschaft. 1878.
Widal und Thérèse, Centralblatt für allgemeine Pathologie. 1894.
Wjeruschki, Wratsch. 1889.



